Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Zur Pathologie der Hypophysenveränderungen nach Implantation radioaktiven Goldes bei Brustkrebs

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harald Stefan
Rumburg / CSR

1962

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Zur Pathologie der Hypophysenveränderungen nach Implantation radioaktiven Goldes bei Brustkrebs

[illegible]

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Harald Stefan

Rumburg/CSR

Dekan: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

Referent: Professor Dr.med. Friedrich S t e i n

Korreferent: Professor Dr.med. Arist S t e n d e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 28.6.1962

D i s p o s i t i o n

I.	Historisches über die Behandlung des Mamma carcinoms durch Eingriffe am endokrinen System; die Entwicklung der einzelnen Methoden zur Ausschaltung der Hypophyse	1 - 4
	Zusammenfassung der klinischen Erfolgsangaben nach der Hypophysenausschaltung	4 - 5
	Komplikationsmöglichkeiten bei der Implantation radioaktiven Goldes	6
II.	Angaben über das Untersuchungsmaterial	6 - 7
	Anamnese, klinischer Verlauf und morphologische Befunde der untersuchten Fälle	7 - 23
	Zusammenfassung der morphologischen Befunde	24 - 26
	Komplikationen der strahlenbedingten Hypophysenausschaltung	26 - 29
III.	Theoretische Überlegungen zur Wirkungsweise der Hypophysenausschaltung	29 - 39
IV.	Die Bedeutung endokriner Einflüsse auf das Mammatumorwachstum	39 - 41
V.	Zusammenfassung	41 - 43
VI.	Bildmaterial	44 - 53
VII.	Literaturverzeichnis	54 - 62

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548014_0049

I.

Schon vor der Jahrhundertwende wurden die ersten Versuche unternommen, das Wachstum von Carcinomen der weiblichen Brustdrüse und deren Metastasen durch operative Eingriffe am System der innersekretorischen Drüsen zu beeinflussen. Aus dieser Zeit stammen die ersten Beobachtungen darüber, daß eine große Zahl von Carcinomen der Mamma und der Prostata einem endokrinen Einfluß unterliegen. Diese Erkenntnisse haben sich - nicht zuletzt durch eine intensive experimentelle Forschungsarbeit am Tier (BITTNER, BOUCHER, SYVERTON, FURTH, CLIFTON, HUGGINS und MAINZER) - so gefestigt, daß sie zu einer Tatsache im medizinischen Denken geworden sind, ungeachtet dessen aber einer noch exakteren Begründung bedürfen.

So haben sich im Laufe der Jahrzehnte dem Stande der wissenschaftlichen Entwicklung und ihrer technischen Hilfsmittel gemäß die verschiedenen Methoden der Einflußnahme auf das carcinomatöse Wachstum sogenannter "geschlechtsgebundener" Organe entwickelt. Zunächst stand die bilaterale Oophorektomie im Vordergrunde, da man eine gewisse Abhängigkeit der durch das Mammacarcinom verursachten Beschwerden vom menstruellen Zyklus der Frau beobachtet hatte. Der bilateralen Ovarioektomie, die hauptsächlich ausgeführt wurde, folgte die röntgenologische Kastration.

Mit der Erkennung der "tumorhemmenden" Wirkung der Sexualhormone versuchte man auch eine Behandlung mit meist gegengeschlechtlichen Hormonen, der die Ovarioektomie mit anschließender hormoneller Therapie folgte. Bei denjenigen Patientinnen, denen die Ovarien genommen worden waren, beobachtete man, daß im Urin trotzdem oestrogene Hormone auftraten, deren Vorhandensein auf eine "vikariierende" Produktion der Nebennierenrinde zurückgeführt wurde. Deshalb empfahlen viele, unter anderem auch HUGGINS 1951, J.E. STRODE und C.M. BURGESS die doppelseitige Adrenal-

ektomie zur Ergänzung der Ovarioektomie. Obwohl mit diesem Verfahren eine Verbesserung der Erfolge erzielt wurde (vgl. K.H. BAUER), konnte es für die Zukunft keine Bedeutung haben, da der größte Teil der marantischen Patienten diesem schweren operativen Eingriff nicht mehr gewachsen war. Daß in diesen Fällen eine substituierende massive Nebennierenrindenhormontherapie durchgeführt werden mußte, ist verständlich (K.H. BAUER). Eine Methode zu suchen, die auch bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand angewandt werden konnte, lag nahe. Die nun folgende operative Entfernung der gesunden Hypophyse als des übergeordneten Steuerorgans, von dem die Regulation der erwähnten hormonalen Funktion ausgeht, erfüllte einmal die Forderung einer geringeren primären Mortalität und war außerdem eine logische Folge der gewonnenen Erkenntnisse, auf dem Wege der Beeinflussung des hormonalen Systems auf den Krankheitsverlauf einzuwirken. Hiermit war zum ersten Male die Möglichkeit gegeben, nicht nur die gonadotropen und die corticotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, sondern gleichzeitig auch das Wachstumshormon (STH) auszuschalten. Nach HADFIELD kommt dem STH beim Wachstum von Brustkrebsen eine wichtige Rolle zu. Auch MOON, SIMPSON, LI, EVANS, HUGGINS, TORRALBA und MAINZER bestätigten eine tumorwachstumsfördernde Wirkung des Somatotropins, möchten sie aber nicht überbewerten.

Die jetzt durchgeführte Hypophysektomie nach Schädeltrepanation besaß jedoch als palliative Operation eine noch immer zu hohe Mortalität. Die nächstfolgende Weiterentwicklung bestand in der percutanen elektrischen Hypophysenkoagulation nach K.H. BAUER und konnte ohne unmittelbare Lebensgefahr für den Patienten durchgeführt werden. Die negative Seite dieser Art der Hypophysenausschaltung lag in der sehr schlechten Dosierbarkeit der Parenchymdestruktion. Aus diesem Grunde ging man von der Elektrokoagulation der Hypophyse zur Zerstörung des Gewebes durch die Implantation radioaktiver Isotope über. Die Implantation

erfolgte auf percutanem, paranasalem, transethmoidalem und transsphenoidalem Wege. Experimentelle Vorbereitungen waren durch die Arbeiten von LE CASSAGNE gegeben, der schon 1934 die ersten Radonimplantationen in die Kaninchenhypophyse durchgeführt hatte.

Es sind für die Zerstörung der Hypophyse durch radioaktive Isotope verschiedene Methoden angewandt worden, alle mit dem Ziel, der Hypophyse selbst die erforderliche Strahlendosis von mehreren 10 000 r zur Erzielung einer möglichst vollständigen Gewebsnekrose zu verabfolgen, ohne das benachbarte Nervengewebe zu schädigen. Hierzu gehört neben der technischen Geschicklichkeit auch die Wahl einer geeigneten radioaktiven Substanz, für die hauptsächlich zwei Isotope in Frage kamen, nämlich das Yttrium-90 (Y-90) und das Gold-198 (Au-198). Infolge der geringeren Reichweite des Betastrahlers Y-90 und der größeren Halbwertszeit desselben von 3,78 d hat man im allgemeinen dem Gammastrahler Au-198 mit seiner kleineren HWZ von 2,72 d den Vorzug gegeben.

Die einzelnen Methoden der permanenten Implantation radioaktiver Substanzen seien hier kurz erwähnt.

Die permanente Implantation von Radon-Seeds nach KISIELSKI, FORREST und BROWN, JACKSON, WEINBRENN und GAMSU wurde abgelöst von der Verwendung kleiner Y-90-Pillen (MALLARD, HARPER, RASMUSSEN und KENNEDY). Verwendet wurden meist 12-15 Presslinge mit einer Einzelaktivität von 2mC. Die erreichten Strahlendosen nach HARPER: HVL 110 000-190 000 rep, Hypothalamus 60 000 rep, Chiasma nervi optici 60 000-140 000 rep, Nervus oculomotorius 30 000-60 000 rep. Die Obduktionen zeigten in vielen Fällen unvollständige Zerstörungen des Hypophysengewebes. Im Anschluß an die schon erwähnte Elektrokoagulation nach K.H. BAUER mit ihrem Nachteil der

schlechten Dosierbarkeit der Zerstörung folgte die permanente Implantation von metallischen Radiogoldstückchen, für die sich in erster Linie BECKER, SCHEER, BAUER und KLAR in Deutschland, E. FREY und U. COCCHI in der Schweiz, OLIVER, F. ELLIS, JACKSON und LEWIS in England und LUFT und OLIVECRONA in Schweden eingesetzt haben. Das Implantationsmaterial besteht aus einem 0,4 mm starken Au-198-Draht, der in einen Hohldraht aus metallischem Gold eingeschoben wird und während des Eingriffes in kleine Stückchen von 2-4 mm Länge unterteilt werden kann. Für jede Hypophyse werden 2-3 Seeds mit einer Gesamtaktivität von durchschnittlich 30-40mC benötigt.

Andere Verfahren, wie die Verwendung von $CrP^{32}O_4$ oder P^{32}-Molybdat, haben heute keine Bedeutung mehr.

Der Vollständigkeit halber muß die Hypophysenausschaltung durch Bestrahlung mit schweren Teilchen von außen hingewiesen werden, wie sie an der University of California, Berkeley, mit Hilfe des dortigen 184-Zoll-Zyklotrons durchgeführt wird. Im Gegensatz zur konventionellen Röntgenstrahlung sollen hiermit sehr gute Erfolge erzielt worden sein. Diese Methode ist aber bis heute nur in dem angegebenen Forschungszentrum durchgeführt worden.

In der einschlägigen Literatur stößt man auf annähernd gleiche Erfolgsangaben. Es wurden in der Minderzahl der Fälle nach der operativen bzw. strahlentherapeutischen Ausschaltung der Hypophyse ein passagerer Wachstumsstillstand des Primärtumors bzw. seines Rezidivs beobachtet, desgleichen sollen praeoperativ röntgenologisch sichtbare Metastasen postoperativ an Größe über verschieden lange Zeiten nicht mehr zugenommen und Knochenmetastasen sich

sogar konsolidiert haben. Diese Ergebnisse wurden unter dem Begriff der "o b j e k t i v e n Besserung" zusammengefaßt (K.H. BAUER).

Weiterhin war auffällig, daß in einer größeren Anzahl der Fälle nach dem Eingriff eine Verminderung der Schmerzen, die bis dahin im Vordergrunde der Beschwerden standen, eintrat. Es wurde in einzelnen Fällen sogar völlige Schmerzfreiheit erreicht. Kombiniert mit dieser war häufig eine auffallende Besserung des Allgemeinzustandes. Außerdem beobachtete man bei vielen Patientinnen eine Veränderung der Psyche im Sinne einer Euphorisierung. Die Patientinnen wurden lebensfroher und hoffnungsvoller. Man trennte diese Zeichen von den vorgenannten als "s u b j e k t i v e Besserung" ab.

Schließlich folgen die Behandlungen, die weder eine objektive noch subjektive Besserung erkennen ließen.

Im großen und ganzen differieren die Erfolgsangaben bei der permanenten Implantation von Yttrium-90 und Gold-198 nur um wenige Prozent. E. BÜTOW beobachtete an 37 Patientinnen mit fortgeschrittenen metastasierten Mamma-Carcinomen, bei denen eine Au-198-Implantation vorgenommen worden war, eine objektive Besserung in 18,9%, eine subjektive Besserung in 32,4%. Ohne Erfolg war die Behandlung bei 48,7%. An den unmittelbaren Operationsfolgen verstarb nur eine Patientin. Eine direkte Beziehung der Besserung zum Alter der Patienten konnte nicht festgestellt werden. Anhand seiner Statistiken konnte E. BÜTOW nachweisen, daß die Erfolgsquoten bei der Verwendung von Au-198 um etwa 2-4% niedriger sind als bei der Verwendung von Y-90. Dafür ist aber die letztere Methode mit einer größeren Komplikationsrate verbunden.

Die wichtigsten Komplikationen, die bei der intrahypophysären Einpflanzung radioaktiven Materials auftreten können, bestehen in:

1. Liquorfisteln,
2. bakterieller Leptomeningitis,
3. abakterieller Leptomeningitis,
4. Strahlenschäden am Chiasma nervi optici,
5. Strahlenschäden am Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis, Nervus abducens und
6. Strahlenschäden am Diencephalon.

Genaue Angaben über die prozentualen Größenordnungen der Komplikationen können kaum gemacht werden, da sie in der Literatur zu unterschiedlich angegeben werden. Es läßt sich feststellen, daß sie mit der Verfeinerung der operativen Technik und des strahlentherapeutischen Vorgehens an Zahl abgenommen haben. Sie treten aber noch mindestens bei 10-15% der behandelten Patienten ein.

Abschließend muß noch betont werden, daß die Methode nur bei prognostisch infausten fortgeschrittenen Krebsfällen angewandt wurde, bei denen jede andere Therapie, u.a. auch die operative, von vornherein aussichtslos erschien.

II.

Im Zeitraum vom 8.12.1957 bis zum 21.1.1960 kamen 13 von insgesamt 37 Frauen, bei denen in der Neurochirurgischen Klinik und im Radiologischen Institut der Freien Universität zu Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend intrahypophysäre Radiogoldimplantationen durchgeführt wordenworden waren, zur Obduktion.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns bemüht, anhand von Beobachtungen bei diesen 13 Fällen die Hypophysenveränderungen nach Implantation radioaktiven Goldes bei

Trägerinnen von Mammacarcinomen hinsichtlich ihrer Ausdehnung, ihrer Morphologie und ihrer möglichen Bedeutung für die klinisch beobachteten Erfolge zu analysieren.

Bei allen 13 obduzierten Frauen bestand der Status der fortgeschrittenen Metastasierung eines Mammacarcinoms; nur zwei von ihnen waren nicht mastektomiert worden. Die Lebensdauer nach der Radiogoldimplantation war sehr unterschiedlich lang. Eine Patientin kam 1 1/2 Stunden, eine am 10., zwei am 17. und eine am 19. Tage post operationem ad exitum. Drei Frauen verstarben zwischen dem 49. und 73. Tage nach der Einlagerung des Goldisotopes in die Hypophyse. Die restlichen fünf Patientinnen überlebten mindestens 100 Tage. Die längste Überlebenszeit betrug 857, die zweitlängste 543 Tage.

Bei jeder Obduktion wurde die Hypophyse entfernt, zum Teil mit ihrem Knochenbett in Zusammenhang gelassen, in 4 %iger Formalinlösung fixiert und über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet. Die histologischen Präparate wurden aus mehreren, parallel geführten, frontalen Schnittebenen gewonnen und nach verschiedenen Methoden gefärbt.

Im folgenden werden die Anamnese, der klinische Verlauf und die morphologischen Befunde von jedem der 13 obduzierten Fälle kurz dargestellt.

1.	Patientin C. F.	geb. 5. 7. 1906
	SN 12/58	gest. 4. 1. 1958
		Au-198-Implantation 22.7.1957
		Überlebensdauer 135 Tage.

1944 wurde in der linken Mamma ein Knoten festgestellt, der entfernt wurde. Die Röntgennachbestrahlung folgte. Rezidivierender Verlauf bis 1957. Seit Mai 1957 wurde eine lokale E39 (Cytostaticum-Bayer)-Therapie mit paralleler Röntgentiefenbestrahlung betrieben. Die Metastasierung

schritt trotzdem fort. Es traten Metastasen in der BWS, LWS und im linken Oberarmknochen auf. Am 22. 8. 1957 wurde wegen des unvermindert infausten Verlaufes die Au-198-Implantation in die Hypophyse durchgeführt. Implantiert wurden zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 36mC. Danach wurde eine multiple Aussaat der Metastasen beobachtet. Der folgende Verlauf war intermittierend. Zeitweiliges relatives Wohlbefinden löste sich mit Zuständen heftigster Schmerzen ab. Bis zum Ende des Jahres verfiel die Patientin zunehmend. Als Folge einer den Verlauf komplizierenden Bronchopneumonie trat der Tod am 4.1.1958 ein.

Grundkrankheit: metastasierendes scirrhöses Mammacarcinom.
Todesursache : Bronchopneumonie bei Tumorkachexie.

Bei der Obduktion konnte als auffälligste Veränderung eine Atrophie der Hirnsubstanz, ein Hydrocephalus externus und eine geringgradige Hyperostosis frontalis beobachtet werden. Bemerkenswert war der männliche Körperbehaarungstyp. Morphologischer Befund: Die histologische Untersuchung des Inhaltes der Sella turcica zeigte ein völlig unversehrtes und erhaltenes Hypophysenhinterlappengewebe. Der Hypophysenvorderlappen bestand zu etwa 50% aus normalem und zu 50% aus nekrotischem Gewebe. In den bröckeligen Nekrosen, die locker von Leukozyten durchsetzt waren, sah man mehrere kleine Gruppen von chromophoben Hypophysenzellen. Auch in den Randabschnitten des nekrotischen Gebietes befanden sich Inseln normalen Gewebes mit gesunden chromophoben Zellen. Im unversehrten Teil des Hypophysenvorderlappens war ein normales Zellbild mit chromophoben, basophilen und eosinophilen Anteilen zu beobachten.

Auffällig war die Blutfülle der Randsinusoide und der Sinuskapillaren. Besonders dichte Rundzellinfiltrate befanden sich in dem die prall gefüllten Portalvenen umgebenden Gewebe, wo auch mehrere kleinste Nekrosen bestanden. Die Nekrose selbst war unregelmäßig begrenzt. Zeichen einer Demarkation derselben fehlten. Bei der Untersuchung

der Kernstrukturen des scheinbar normalen und unversehrten Hypophysenvorderlappengewebes fanden sich Schwellungen und Auflockerungen des Kerngefüges aller drei spezifischen Zelltypen.

2. Patientin M. E. geb. 17. 7. 1899
SN 1086/57 gest. 8. 12. 1957
Au-198-Implantation 22.8.1957
Überlebensdauer 109 Tage.

1954 wurde ein Knötchen in der rechten Mamma und eine Verdickung der axillären Lymphknoten rechts bemerkt. 1956 traten Schmerzen im rechten Schultergelenk auf. Die Patientin verweigerte die Durchführung einer Ablatio mammae. Im Mai 1957 kam es zu einer carcinomatösen Infiltration der gesamten rechten Brust. Im Juni traten multiple Hautmetastasen auf. Wegen des unvermindert fortschreitenden Verlaufes wurde am 22.8.1957 die Radiogoldimplantation durchgeführt. Es wurden zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 36mC in die Hypophyse eingelagert. Es folgte eine lokale Röntgennachbestrahlung. Nach dem Eingriff war das Befinden der Patientin relativ zufriedenstellend. Im Oktober traten jedoch osteolytische Knochenmetastasen im oberen Anteil des rechten Schultergelenkes auf; der Allgemeinzustand verschlechterte sich. Nach fortschreitender Tumorinfiltration und zunehmendem Verfall verstarb die Patientin am 8.12.1957.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts, Lymphknoten-, Haut- und Knochenmetastasen.
Todesursache : Herzversagen.
Histologischer Befund: Der frontal durch die Hypophyse geführte Schnitt zeigte eine große, rundliche, scharf begrenzte Nekrose, die bereits durch zarte Bindegewebszüge demarkiert war. Vereinzelte, kleine, bindegewebige Schwielen des Interstitiums des Organs waren im Zentrum und in der Peripherie zu erkennen. In der der Nekrose nahegelegenen Pars intermedia sah man einige Kolloidzysten.

Das der beschriebenen Nekrose anliegende Hypophysenvorderlappengewebe schien aufgelockert und enthielt braunes Blutpigment, zeigte jedoch keinen nekrotischen Gewebsuntergang. Die typische Architektur des Hypophysenvorderlappengewebes war zerstört, das histologische Bild ungeordnet. Erst im Anschluß an die Zone des aufgelockerten Hypophysenvorderlappengewebes folgte normal erscheinendes Parenchym. Man sah wohlausgeprägte eosinophile und basophile Zellen und wenig chromophobe. Die Unterscheidung der spezifischen Zellelemente war gut möglich. Auffällig war wiederum die starke Blutfülle der Sinuskapillaren in dem die Nekrose umgebenden Gewebe. Das Ausmaß der Nekrose selbst betrug ungefähr 10% des Gesamtquerschnittes.

An einem anderen, etwas tiefer geführten Schnitt, sah man ein etwas abweichendes Bild. Die Nekrose war größer und nicht scharf demarkiert. Die Ränder derselben waren unregelmäßig und verschwommen. An der Peripherie der Nekrose bestanden einige Inseln normaler Zellen. Das der Nekrose zunächst liegende Gewebe zeigte in einer schmalen Zone eine ebenfalls atypische Zellanordnung. Das übrige Parenchym bestand aus anscheinend normalen Hypophysenvorderlappenzellen. Wiederum war eine starke Blutfülle zu beobachten. Bei der Untersuchung der Randgebiete der Nekrose fanden sich Kern- und Zelltrümmer. Die Kernstruktur der normal erscheinenden Zellen war vereinzelt aufgelockert und segmentiert. Besonders starke Kernstrukturveranderungen bestanden in der etwa 10 Zellagen starken Schicht des ungeordneten Hypophysenvorderlappengewebes, das die Nekrose ringförmig umgab. Hier konnte man von Kernschwellungen über Chromatinverklumpungen bis zur Karyorhexis alle Stadien der wohl strahlenbedingten Kernschädigung beobachten.

3. Patientin W. L. geb. 21. 1. 1897
SN 419/58 gest. 9. 5. 1958
Au-198-Implantation 21.11.1957
Überlebensdauer 170 Tage.

Am 18.5.1956 wurde die Ablatio mammae rechts durchgeführt, nachdem ein Knoten, der histologisch als Carcinom diagnostiziert worden war, Beschwerden gemacht hatte. Röntgenologische Nachbehandlung über ein Jahr folgte. Trotzdem traten nach diesem Zeitraum Hautmetastasen auf. Im August 1957 wurden die ersten Lymphknotenmetastasen rechts axillär und supraclaviculär bemerkt. Es wurde eine E39 (Cytostaticum-Bayer)-Therapie betrieben. Wegen des progredienten Verlaufes entschloß man sich, die Au-198-Implantation in die Hypophyse am 21.11.1957 durchzuführen. Es wurde hierfür nur ein Grain mit einer Aktivität von 25mC verwandt. Post operationem standen zunächst Kopfschmerzen und Übelkeit im Vordergrunde. Danach fühlte sich die Patientin subjektiv gebessert, objektiv aber führte der progrediente Verlauf am 9.5.1958 schließlich zum Tode.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts, Kachexie.
Todesursache : Metastasierung, Versagen des rechten Herzens.

Morphologischer Befund: Als Folge der 5 1/2 Monate zuvor durchgeführten Au-198-Implantation fand sich neben intakten Hypophysenvorderlappenanteilen eine größere Nekrose mit einer Resorptionszone. Die Nekrose war bindegewebig begrenzt und selbst von zahlreichen Bindegewebssträngen durchsetzt, so wie auch der normal erscheinende Anteil des Hypophysenvorderlappens in Form von größeren und kleineren Inseln inmitten eines stark vermehrten Bindegewebes lag. Die Bindegewebszunahme beruhte nicht auf einer einfachen hydropischen Quellung, sondern auf einer echten Vermehrung desselben. Zahlreiche siderinpigmentbeladene Bindegewebszellen waren zu sehen. Das Ausmaß der Nekrose betrug etwa 40% des gesamten Hypophysenvorderlappenquerschnittes. In derselben waren Kerntrümmer nicht mehr feststellbar. In der näheren und weiteren Umgebung fielen vereinzelte pyknotische Kerne von Parenchymzellen auf. Leukozyten waren in der unmittelbaren Nähe der Nekrose häufiger vorzufinden, als in weiterem Abstand, aber im ganzen spärlich.

Weitere Bestrahlungsfolgen, wie etwa eine Fibrosierung der benachbarten Leptomeninx oder Gefäßveränderungen wurden bei der histologischen Untersuchung nicht gesehen.

4. Patientin W. G. geb. 3. 8. 1907
SN 821/58 gest.13. 10. 1958
Au-198-Implantation 25.9.1958
Überlebensdauer 18 Tage.

Im Sommer 1957 hatte die Patientin zum ersten Male Schmerzen in der linken Brust. Wegen des histologisch gesicherten Carcinoms wurde in der Charitê die Ablatio mammae links durchgeführt. Am 5.9.1958 bestand bei der Einlieferung in das Westendkrankenhaus der Zustand eines weitgehend metastasierten Mammacarcinoms, mit Tochtergeschwülsten in der Lunge und im rechten Schultergelenk. Die Patientin klagte über starke Schmerzen und befand sich in einem schlechten körperlichen Zustand. Am 25.9.1958 wurde die Au-198-Implantation in die Hypophyse durchgeführt. Es wurde ein Grain mit einer Aktivität von 20mC eingelagert. Nach der Implantation floß blutig tingierter Liquor durch die Kanüle und aus dem Nasenloch ab. Röntgenologisch konnte nachgewiesen werden, daß das Au-198-grain im vorderen, oberen Quadranten der Sella lag und die Liquorfistel bedingte. Wegen der Infektionsgefahr wurden Antibiotica und später Sulfonamide verabreicht. Drei Tage post operationem bestand kein Liquorabfluß mehr. Trotz der normalisierten Temperatur blieb der schlechte Allgemeinzustand unbeeinflußt bestehen. Noch immer Schmerzen im Hals- und Schulterbereich, aber angeblich etwas schwächer als zuvor. Am 29.9.1958 zeigte die Röntgenaufnahme eine geringe Zunahme der Metastasierung. Am 9.10. war die Patientin plötzlich desorientiert und sehr unruhig. Nach weiterer Trübung des Sensoriums erfolgte der Exitus letalis am 13.10.1958.

Grundkrankheit: Metastasiertes Carcinoma solidum simplex mammae, Thrombose der Vena subclavia und jugularis rechts.
Todesursache : Akute Lungenarterienembolie.
Morphologischer Befund: Die frontalen Hypophysenschnitte zeigten im histologischen Bild eine etwa 10% des gesamten Gewebes einnehmende strahlenbedingte Nekrose, die scharfe Ränder besaß, aber nicht bindegewebig demarkiert war. Eine auffällige Mobilisierung von Bindegewebszellen fehlte überhaupt. Man gelangte unmittelbar vom unversehrten, normal strukturierten Parenchym in die Nekrose. In der Nekrose war eine massive Rundzellenansammlung zu erkennen. Daneben fanden sich zahlreiche Kern- und Zelltrümmer. Im umgebenden Gewebe verstreut sah man Rundzelleninfiltrate. Die Zellulation war hier normal und die spezifischen Hypophysenvorderlappenzellelemente konnte man gut differenzieren. Manche Kerne zeigten leichte Schwellungen mit einer Auflockerung des Chromatingerüstes. Auffällig war wiederum die enorme Blutfülle der Randsinusoide und der Sinuskapillaren. Eine Liquorfistel konnte nicht nachgewiesen werden, wie auch keine Anzeichen einer frischen Meningitis zu erkennen waren.

5. Patientin L. K. geb. 26. 2. 1906
SN 64/60 gest. 21. 1. 1960
Au-198-Implantation 26.6.1958
Überlebensdauer 543 Tage.

Im Sommer 1957 bildete sich ein Tumor in der rechten Mamma. Er wurde durch eine Probeexcision als ein scirrhöses Mammacarcinom erkannt (E 2536/57). In der Folgezeit metastasierte das Carcinom in die Lymphknoten der rechten Axilla. Erst jetzt wurde die Ablatio mammae durchgeführt. Die Röntgennachbestrahlung folgte. Im Mai 1958 traten osteolytische Knochenmetastasen des Beckens auf. Erneute Röntgenbestrahlung. Die Patientin wurde wegen der heftigen Schmerzen hospitalisiert und erhielt täglich Opiate. Am

26.6.1958 wurde in die Hypophyse radioaktives Gold eingelagert. Es wurden zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 40mC eingelagert. Nach dem Eingriff fühlte sich die Patientin gebessert. Die Schmerzen waren angeblich nicht mehr so stark wie zuvor. Wiederum Hospitalisierung. Über 1 1/2 Jahre erstreckte sich der allmähliche körperliche Verfall. Am 21.1.1960 trat der Exitus letalis ein.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts, Kachexie.
Todesursache : Cardio-pulmonale Insuffizienz, Lungenoedem.
Histologischer Befund: Bei der Durchsicht der histologischen Präparate fand sich keine frische Nekrose. Als Zeichen einer früheren Nekrose mit nachfolgender Auflösung von Zellen waren ausgedehnte narbige Fibrosen des Drüsenparenchyms, besonders in den zentralen Hypophysenabschnitten zu werten.

Die Parenchymzellen waren weit auseinandergedrängt und zu Streifen und Gruppen reduziert, aber noch reichlich vorhanden. Die Zellumrisse waren häufig verwaschen, die Kernstrukturen vereinzelt aufgelockert, sie erschienen porös. Auffällig waren Kalkeinlagerungen in den Fibroseherden und Hämosiderinablagerungen. Bemerkenswert war die starke Kapselfibrose.

6. Patientin R. S. geb. 12. 7. 1903
SN 675/59 gest. 2. 8. 1959
Au-198-Implantation 16.7.1959
Überlebensdauer 17 Tage.

Anfang 1958 wurde in der rechten Brust ein Knoten bemerkt, der sich durch eine Probeexcision als ein Mammacarcinom erkennen ließ. Am 2.5.1958 erfolgte die Amputation mammae mit nachfolgender Röntgenbestrahlung. Außerdem wurde Testoviron verabreicht. Im Oktober 1958 trat ein Rezidiv auf, das operativ entfernt wurde. Anschließend schossen multiple Hautmetastasen auf. Allgemeine Schwäche, Atemnot und Pleurametastasen folgten. Am 16.7.1959 wurden in

die Hypophyse zwei Grains radioaktiven Goldes mit einer Gesamtaktivität von 30mC implantiert. Das EEG sprach für die Wahrscheinlichkeit einer Hirnmetastasierung. Zunächst kam es zu einer subjektiven Verbesserung der Beschwerden. Am 25.7.1959 aber war die Patientin desorientiert. Auf Grund der lymphogenen Tumorausbreitung und der Lungenbeteiligung stellte sich eine hochgradige Dyspnoe ein. Der Exitus letalis erfolgte am 2.8.1959. Nach Aussagen des Hausarztes waren charakterliche Veränderungen der Patientin nach der intrahypophysären Radiogoldimplantation zu beobachten. Während sie zuvor eine ruhige und resolute Frau war, wurde sie danach redselig, unruhig und gleichgültig.

Grundkrankheit: Mammacarcinom mit ausgedehnter Metastasierung in die Lungen.
Todesursache : Respiratorische Insuffizienz.

Hirnmetastasen konnten bei der Obduktion nicht festgestellt werden. Der Punktionskanal wurde präparatorisch in der Wand des Sinus sphenoideus dargestellt. Zeichen einer strahlenbedingten Fibrose der basalen Leptomeninx, einer Strahlenwirkung auf das Chiasma nervi optici und auf das Stammhirn konnten nicht nachgewiesen werden.

Histologischer Befund: Die histologische Untersuchung ergab im Drüsenparenchym keine frische Nekrose als sicheres Zeichen einer Strahlenschädigung. Es fand sich lediglich eine möglicherweise strahlenbedingte, keinesfalls mehr als 10% des gesamten Hypophysenvorderlappengewebes einnehmende Bindegewebsvermehrung eines schalenförmigen Randbezirkes. Es wurde wiederum eine mächtige Blutfülle der Sinuskapillaren beobachtet. Vereinzelt stellten sich gleiche, nur leicht ausgeprägte Kernveränderungen wie in den vorherigen Fällen dar. Es muß noch erwähnt werden, daß in diesem Falle die eingelagerten Goldseeds in der makroskopisch erhaltenen Hypophyse nicht gefunden werden konnten.

7. Patientin F. S. geb. 18. 4. 1892
SN 1112/57 gest. 12. 12. 1957
Au-198-Implantation 18.10.1957
Überlebensdauer 56 Tage.

Im September 1952 wurde die Amputatio mammae links durchgeführt, nachdem histologisch ein Carcinom der Brustdrüse gesichert worden war. 1954 trat ein Narbenrezidiv auf, das operativ entfernt wurde. Wegen der Lymphknotenmetastasen folgte Röntgenbestrahlung. 1955 trat ein Rezidivknoten in der linken Axilla auf, desgleichen Knochenmetastasen. Im November 1955 kam es zu einer Pleuritis carcinomatosa. Röntgenbestrahlung. Am 18.10.1957 wurde wegen des progredienten Verlaufes die Au-198-Implantation in die Hypophyse durchgeführt. Es wurden zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 52mC eingelagert. Durch eine Fistel lief Liquor ab. Es kam zu Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Schmerzen bestanden unvermindert fort. Am 12.12.1957 trat der Tod ein.

Grundkrankheit: Metastasiertes Mammacarcinom links.
Todesursache : Bronchopneumonie, Rechtsversagen des Herzens.
Histologischer Befund: Bei der histologischen Untersuchung der Leptomeninx konnten keine Zeichen einer frischen Meningitis gefunden werden. Strahlenschäden am Zwischenhirn und am Chiasma nervi optici bestanden nicht. Als Zeichen einer Strahlenwirkung in der Hypophyse fand sich lediglich eine Vermehrung des Bindegewebes im gesamten Hypophysenvorderlappen. Man hatte den Eindruck, als sei das Gitterfasernetz allgemein verstärkt und verbreitert. Das erhaltene Parenchym war, durch mehr oder minder breite Bindegewebszüge getrennt, in große und kleine Inseln aufgeteilt. Die Fibrose des Hypophysenvorderlappens machte etwa 15-20% des gesamten Hypophysenvorderlappenquerschnittes aus. Die einzelnen Zellelemente waren gut zu unterscheiden, das Zellbild war normal. Eine frische Nekrose bestand nicht.

8. Patientin W. B. geb. 22. 3. 1888
SN 95/58 gest. 26. 1. 1958
Au-198-Implantation 9.1.1958
Überlebensdauer 17 Tage.

Im Juni 1944 war eine Ablatio mammae links wegen eines Carcinoms durchgeführt worden. 1954 traten nach zehn Jahren des Wohlbefindens supraclaviculäre Metastasen auf. Vom Dezember 1954 bis Dezember 1955 wurde Testoviron (insgesamt 2 000 mg) verabreicht. Röntgenbestrahlung. Im September 1956 kam es zu einem Lymphoedem des linken Armes und zu Hautmetastasen in der rechten Axilla. Im Oktober 1957 Aussaat in die rechte Mamma. Am 9.1.1958 wurden zwei Radiogoldgrains mit einer Gesamtaktivität von 43,5mC in die Hypophyse implantiert. Nach progredientem Verlauf erfolgte der Exitus letalis am 26.1.1958.

Grundkrankheit: Metastasiertes Mammacarcinom links, Thrombose der Vena ilica externa dextra.
Todesursache : Fulminante Lungenarterienembolie.
Histologischer Befund: Bei der üblichen mikroskopischen Untersuchung der Hypophyse fand sich erstaunlicherweise bei der relativ großen Strahlenaktivität des implantierten Goldes, ebenso wie bei den zwei vorherigen Fällen, keine frische Nekrose, dafür aber eine allgemeine, streifig-netzige, bindegewebige Durchsetzung des Hypophysenvorderlappens, mit besonders dichten Bindegewebsgebieten um die großen Gefäße. Allerdings konnten die eingelagerten Goldseeds nicht gefunden werden. Auffällig wiederum die blutgefüllten Sinuskapillaren. Die Zellgrenzen waren stark verwischt, das Bild homogen. Basophile und eosinophile Zellen waren kaum zu unterscheiden, chromophobe Zellen waren besser erkennbar. Die Kernstrukturen waren häufig aufgelockert und geschwollen. Über die ganze Hypophyse gleichmäßig verteilt fanden sich mäßige Rundzelleninfiltrate.

9. Patientin B. P. geb. 5. 5. 1895
SN 406/58 gest. 3. 5. 1958
Au-198-Implantation 20.2.1958
Überlebensdauer 72 Tage.

Am 28.1.1957 wurde wegen eines Carcinoms die Ablatio mammae rechts durchgeführt. Röntgennachbestrahlung. Nach einem Dreivierteljahr stellten sich Schmerzen im linken Oberschenkel ein. Es wurden Knochenmetastasen im linken Schenkelhals und in den BWK 6 und 7 nachgewiesen. Wegen des unvermindert infausten Verlaufes wurden am 20.2.1958 drei Grains radioaktiven Goldes in die Hypophyse implantiert. Die Gesamtaktivität betrug 39mC. Postoperativ Testovirongaben. Die Patientin fühlte sich sehr wohl; sie war optimistisch, da sogar Gehübungen gemacht werden konnten. Am 30.4. klagte sie plötzlich über Kopfschmerzen, Brechreiz und Übelkeit. Die Temperaturen stiegen auf 38 Grad Celsius. 31 744/3 Zellen fand man im Lumbalpunktat. Am 3.5.1958 40 Grad Celsius. Nachdem die Patientin einige Stunden somnolent war, stellte sich der Tod noch am selben Tage ein.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts, hypostatische Bronchopneumonie.
Todesursache : Keilbeinempyem, Staphylokokkenmeningoencephalitis.
Histologischer Befund: Wir fanden mikroskopisch eine vergrößerte Hypophyse mit gespannter Kapsel und einem etwa 40% des Gesamtgewebes umfassenden intakten Randsaum. Das Zentrum bildete eine massiv-abszessartig von Leukozyten durchtränkte Nekrose. Kleine Kokkenhaufen waren nachweisbar. Weiterhin war eine starke Hyperämie der Kapillaren des intakten Gewebes, an einer Stelle mit Einblutung in die Nekrose, vorhanden.

Der bakterielle Nachweis von Staphylokokkus haemolyticus aureus gelang. Das nicht nekrotisch erscheinende HVL-gewebe war aufgelockert und zeigte eine mäßige Rundzelleninfiltration. Die einzelnen spezifischen Zellelemente

waren unterscheidbar. Chromophobe, eosinophile und basophile Zellen erschienen in ihren Zellmembranen etwas verwaschen. Die Kernstrukturen waren aufgelockert und häufig segmentiert.

10. Patientin M. G. geb. 26. 12. 1894
SN 334/59 gest. 21. 4. 1959
Au-198-Implantation 2.3.1959
Überlebensdauer 50 Tage.

1919 machte die Patientin eine Mastitis durch. Es bildete sich Narbengewebe. Im Januar 1959 bemerkte die Patientin einen kleinen Knoten in der rechten Axilla. Die wahrscheinliche Metastasierung schritt fort. Vorwiegend im Knochensystem wurden röntgenologisch Metastasen nachgewiesen (Schädel, Halswirbelsäule, Axilla rechts, Clavicula links, Humerusköpfe). Wegen des wahrscheinlichen Mammacarcinoms wurde am 2.3.1959 die Au-198-Implantation in die Hypophyse durchgeführt. Zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 40mC wurden verwandt. Zusätzlich Röntgenbestrahlung und Endoxan. Entlassung. Wiederaufnahme am 12.4.1959 in getrübter Bewußtseinslage. Ikterus, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und hohe Temperaturen stellten sich ein. Die Ursachen der Meningitis blieben klinisch unklar. Nach massiver antibiotischer Therapie Aufhellung des Sensoriums und Rückgang der Nackensteifigkeit. Der Exitus letalis erfolgte am 21.4.1959 plötzlich unter den klinischen Zeichen des Kreislaufversagens.

Grundkrankheit: Mammacarcinom, Carcinomatose.
Todesursache : Purulente Meningitis.
Den auf Seite 27 beschriebenen Befunden ist hinzuzufügen, daß der Ikterus auf einer finalen, toxischen, gelben Atrophie nahezu des gesamten Leberparenchyms beruhte. Zur Histologie der Hypophyse ist zu bemerken, daß sich eine etwa 80% des gesamten Hypophysengewebes einnehmende zentrale Koagulationsnekrose fand, die gegenüber dem Randsaum des intakten Gewebes scharf begrenzt war. Die Umrisse der

Nekrose selbst waren zackig-strahlig. Der Übergang vom nekrotischen Material mit reichlich Zell- und Kerntrümmern zu dem unversehrten Teil des Hypophysenvorderlappens war plötzlich. Es bestand keine Bindegewebsbarriere. Im erhaltenen Parenchym fanden sich reichlich Zellen, die sich als basophile, eosinophile und chromophile erkennen liessen. Die Zellmembranen waren oft verwischt, manchmal nicht mehr zu erkennen. Die Kerne, vornehmlich der Nebenzellen, waren in ihrer Struktur aufgelockert und segmentiert. In der Nekrose selbst waren keine intakten Zellen zu sehen. Die Blutfülle der Gefäße des gesamten Organs war wie in allen vorangegangenen Fällen vorhanden.

11. Patientin E. K. geb. 14. 10. 1895
SN 899/59 gest. 20. 10. 1959
Au-198-Implantation 17.9.1959
Überlebensdauer 43 Tage.

1940 wurde die Ablatio mammae rechts wegen eines Carcinoms durchgeführt. Bis 1952 kam es dreimal zu Rezidiven, die jeweils operativ entfernt wurden. 1954 bestand noch kein Anhalt für eine Metastasierung. 1955 Infiltration der linken Mamma. Röntgenbestrahlung. 1956 traten Lymphknotenmetastasen in Erscheinung. 1957 Lymphangiosis carcinomatosa der linken Thoraxwand. Röntgenbestrahlung. 1958 schließlich traten lenticuläre Hautmetastasen auf. Außerdem wurden Knochenmetastasen röntgenologisch nachgewiesen. Wegen des fortschreitend infausten Verlaufs wurde am 17.9.1959 die Au-198-Implantation in die Hypophyse durchgeführt. Am 28.9.1959 kam es zu Liquorabfluß aus der Nase. Am 5.10. traten Schüttelfröste, hohe Temperaturen und Somnolenz auf. Therapie mit täglichen Gaben von Antibiotica, ACTH (50 mg) und Hostacortin. Am 10.10. war die Temperatur normal, die Patientin ansprechbar, reagierte aber zögernd. Am 18.10. trat erneute Somnolenz ein. Bei weiterer Verschlechterung verstarb die Patientin am 20.10.1959.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts, ausgedehnteste Metastasierung.
Todesursache : zentraler Tod, Bronchopneumonie.
Histologischer Befund: Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden wir eine zu 90% aus nekrotischem Material bestehende Hypophyse. Kern- und Zelltrümmer waren reichlich zu erkennen. Intakte Zellen innerhalb der Nekrose konnten nicht nachgewiesen werden. Nur in den Randgebieten, die nicht zerstört schienen, sah man in der Nähe der erhaltenen Kapsel intakte Zellen, die aber nicht sicher in die einzelnen spezifischen Hypophysenvorderlappenelemente unterschieden werden konnten. Ihr Zelleib war zum Teil geschwollen, zum Teil unklar erkennbar. Die Kerne waren aufgelockert und teilweise zersetzt.

Entgegen den klinischen Beobachtungen konnte bei der Obduktion eine frische purulente Meningitis nicht gefunden werden. Es bestand aber eine erhebliche Randgliose des basalen Diencephalon und eine allgemeine Sklerosierung desselben als Folge der Strahlenwirkung.

12. Patientin L. C. B. geb. 13. 9. 1910
SN 546/58 gest. 26. 6. 1958
Au-198-Implantation 26.6.1958
Überlebensdauer 1 1/2 Stunden.

1953 wurde ein Tumor in der linken Mamma beobachtet. Zwei Probeexcisionen waren negativ. 1957 war das durch eine Probeexcision gewonnene Material verdächtig auf Krebs. Es stellten sich kurz darauf Rückenschmerzen ein. Im Dezember 1957 wurde die Ablatio mammae links durchgeführt. Der EKZ verschlechterte sich. Verstärkte Schmerzen stellten sich ein. Im April 1958 stationäre Aufnahme im Zustand der Fernmetastasierung in die rechte Ileosakralfuge, in den BWK 12 und LWK 2. Am 26.6.1958 wurden bei der Au-198-Implantation zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 40mC in die Hypophyse implantiert. 1 1/2 Stunden post operationem verstarb

die Patientin nach klinischen Angaben unter den Zeichen einer zentralen Regulationsstörung.

Grundkrankheit: Metastasiertes Mammacarcinom links.
Todesursache : akutes Herzversagen.
Bei der Obduktion konnten keine intracerebralen Blutungen gefunden werden. Der Punktionskanal war unauffällig. Morphologische Zeichen eines zentral bedingten Todes fanden sich nicht.
Morphologischer Befund: Bei der histologischen Untersuchung des Hypophysenschnittes beobachteten wir Krebszellen, die bewiesen, daß eine Hypophysenvorderlappenmetastase vorlag. Das übrige Hypophysenvorderlappengewebe war völlig normal. Mikroskopische Untersuchungen anderer HVL-gebiete konnten wir nicht durchführen, da bei der Sektion nur ein Gefrierschnitt angefertigt worden war.

13. Patientin M. L. geb. 16. 6. 1913
SN 1 062/59 gest. 9. 12. 1959
Au-198-Implantation 22.8.1957
Überlebensdauer 857 Tage.

Im Oktober 1954 wurde ein Knoten in der rechten Mamma bemerkt. Die Probeexcision war negativ. Am 7.5.1955 nach positiver Probeexcision wurde die Ablatio mammae rechts durchgeführt mit nachfolgender Röntgenbestrahlung. 1957 wurden ausgedehnte Knochenmetastasen nachgewiesen (WS, Becken, Rippen, Schädel). Am 22.8.1957 wurden zwei Grains radioaktiven Goldes in die Hypophyse implantiert. Die Gesamtaktivität betrug 36mC. Postoperativ kam es zu Übelkeit und Erbrechen. Nach einem Monat trat subjektive Besserung ein, die Schmerzen wurden geringer. Objektiv besserte sich der Zustand der Patientin ebenfalls. Gehübungen konnten gemacht werden. Die Menstruation blieb aus. Bis zum Sommer 1959 leidlicher Zustand. Angeblich Konsolidierung von Knochenmetastasen. Ab Juli 1959 Verschlechterung des Befindens, das sich nur vorübergehend unter Gaben von NNR-Hormonen besserte, die verabreicht wurden, obwohl keine NNR-Insuffizienz vorlag. Progredienz der Metastasen, leichter Ikterus

und hochgradige Anaemie. Der Exitus letalis erfolgte am 9.12.1959.

Grundkrankheit: Mammacarcinom rechts.
Todesursache : Ausgedehnte Metastasierung, Herz- und Kreislaufversagen.

Als Erklärung für den präfinalen Ikterus fand sich bei der Obduktion eine Lymphangiosis carcinomatosa der parapankreatischen Lymphknoten mit subtotaler Ummauerung des Ductus choledochus und secundärer Cholostase. Außerdem bestand eine diffuse Tumorausbreitung im Leberparenchym mit scirrhösem Umbau desselben. Die rechte Nebenniere war völlig krebsig durchwachsen, die linke kleinknotig infiltriert.
Morphologischer Befund: Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich keine frische Nekrose. Vereinzelte, über den gesamten Hypophysenvorderlappen verstreute kleine, bindegewebige Schwielen konnte man als organisierte, alte nekrotische Herde betrachten. Die Kapsel war etwas verdickt. Das Auffallendste im histologischen Bild des Hypophysenvorderlappens waren Zellgebilde, die in einigen kleinen, dichten Gruppen über denselben verteilt waren, zwischen denen sich ganz normales Parenchym befand. Bei flüchtiger Betrachtung ähnelten sie Krebszellen, so daß der Eindruck einer Krebsmetastase entstand. Bei genauerem Studium dieser Zellansammlungen jedoch erwiesen sie sich eindeutig als chromophobe Adenome. Die Frage erhob sich, ob schon vor der Au-198-Implantation ein chromophobes Adenom des Hypophysenvorderlappens bestanden haben könnte. Die normale Größe der Sella turcica, die normal große Hypophyse selbst und die Lage der chromophoben Zellelemente in anscheinend früher bestandenen Defekten des Hypophysenvorderlappenparenchyms ließen den Schluß zu, daß es sich bei diesen Ansammlungen chromophober Zellen um regenerative Prozesse handeln mußte.

Zusammenfassung der morphologischen Befunde

Bei der histologischen Untersuchung von 13 autoptisch gewonnenen Hypophysen fanden wir in sieben Fällen Koagulationsnekrosen des Hypophysenvorderlappens. Einmal lag eine nahezu vollständige nekrotische Zerstörung des Hypophysenvorderlappens vor. In den anderen sechs Fällen betrafen die Nekrosen nicht die gesamte Hypophyse. In sechs untersuchten Drüsen waren keine frischen Nekrosen zu beobachten, sondern lediglich unterschiedlich starke Vermehrungen des Bindegewebes. Eine Abhängigkeit der Größe der Nekrosen von der Stärke der angewandten Strahlenaktivität konnte nicht festgestellt werden. Zum Beispiel entstand in einem Falle nach der Einwirkung eines Radiogoldgrains mit einer Aktivität von 25mC eine ausgedehnte Nekrose, während in einem anderen Falle nach der Einwirkung von zwei Grains mit einer Gesamtaktivität von 52mC keine Nekrose gefunden wurde. In allen Fällen konnten intakte überlebende Zellen, die in ihrer Quantität abhängig von der Ausdehnung der Nekrose waren, beobachtet werden. Die Strahlenempfindlichkeit scheint nach unseren Beobachtungen für chromophobe, basophile und eosinophile Zellen gleichgroß zu sein. Die Intaktheit der nicht zerstörten Zellen war in den einzelnen Fällen verschieden. Manchmal lagen völlig normale Zellen und Zellkerne vor, bisweilen waren die Zellmembranen stark verwaschen, zum Teil waren Kerne und Cytoplasma der Zellen geschwollen, aufgelockert, fragmentiert. Man fand alle Formen und Zeichen der Nekrobiose. In einem die Nekrose umgebenden schmalen Parenchymsaum sah man häufig Auflockerungen des Gewebsverbandes. Hier fielen vor allem die beschriebenen Kernstrukturveränderungen auf. Die Schädigungen der Kernstruktur erstreckten sich anscheinend auf alle Zellelemente des Parenchyms. Zur Auflockerung des Chromatingerüstes kam es wahrscheinlich infolge der Quellung. In unmittelbarer Nähe der Nekrose waren häufig pyknotische Kerne zu sehen. Auch Kernzerfall im Sinne der Karyorhexis konnte beobachtet werden. Kernteilungsfiguren waren nicht vorhanden. Wir werten die Zellstrukturveränderungen als

sichere Zeichen einer unmittelbaren Strahlenschädigung und schliessen uns diesbezüglich der Meinung SCHÜMMELFEDERs an. Seiner Meinung nach sind derartige Kernschädigungen eine Form der Zellreaktion auf die Einwirkung ionisierender Strahlen, die als Frühveränderungen oder Zeichen einer geringen Strahlenschädigung der Zelle schon häufig an den verschiedensten Organen beobachtet worden sind. SCHÜMMELFEDER selbst sah Kernschwellungen und Chromatinveränderungen als Ausdruck einer Strahlenschädigung an Nervenzellen vom Kleinhirn der Maus. Nach Untersuchungen von BLOOM an der Leber ergeben sich Kernschwellungen, Veränderungen an der Chromatinstruktur sowie eine gelegentlich zu findende Lappung der Kerne sogar als eine für die Strahlenwirkung typische Zellveränderung.

Beachten muß man hierbei aber, daß die gleichen Zellstrukturveränderungen bei Nekrobiosen auch bei anderen auslösenden Ursachen zu finden sind. Ferner wurden gleichartige Veränderungen der Zellkerne nach Röntgenbestrahlung beobachtet (RÜHL).

In der sich an die Zone der Gewebsauflockerung anschließenden Region sahen die Zellen oft völlig unversehrt aus. Die Ausmaße dieser beschriebenen Zellschichten standen in direktem Abhängigkeitsverhältnis zur Größe der Nekrose. Ihr Vorhandensein war aber nicht die Regel. In anderen Fällen grenzte die frische Nekrose ganz scharf und ohne Übergang an unversehrtes Gewebe an.

In den Fällen einer längeren Überlebensdauer wurden häufig erhebliche reparative Bindegewebsvermehrungen beobachtet. Vereinzelt bestanden Hämosiderin- und Kalkablagerungen in denselben.

Ältere Nekrosen wurden meist scharf durch eine bindegewebige Membran vom übrigen Gewebe demarkiert, in frischen fehltendiese und die Nekrose ging entweder scharf oder durch einen Saum aufgelockerten und nicht zerstörten Parenchyms in das erhaltene Hypophysenvorderlappengewebe über.

Als wiederaufbauenden Prozeß werten wir die Vermehrung chromophober Zellelemente, die um Defekte und in diesen gelegentlich "adenomähnliche" Zellansammlungen bildeten, wie es in einem Falle zu beobachten war. Vergleichbare Bilder hinsichtlich der Regenerationsfähigkeit der eosinophilen und basophilen Zellen konnten wir nicht feststellen. Vielleicht spricht diese Beobachtung für die vielfach diskutierte Möglichkeit, daß die Chromophoben die Vorstufe der differenzierten Hypophysenvorderlappenzellen darstellen.

Proliferationen des Gefäßendothels fanden wir in keiner der untersuchten Hypophysen.

Strahlenschäden am Chiasma nervi optici konnten in unseren Fällen nicht nachgewiesen werden, dafür aber in einem Falle eine allgemeine und vorwiegend basale Sklerosierung des Diencephalon, die wahrscheinlich als Folge der Strahlenwirkung aufzufassen ist.

Rundzelleninfiltrate in der Nekrose selbst und in ihrer Umgebung waren in den nicht infizierten Fällen gelegentlich vorhanden, aber auffallend gering.

Bemerkenswert war außerdem die in fast allen Fällen mächtige Blutfülle und Erweiterung der Kapillaren und Randsinusoide. Eine spontane Blutung in die Nekrose konnte nur einmal beobachtet werden. Thrombosen der Gefäße waren niemals zu sehen.

Die Hyperämien und serösen Transsudationen möchten wir als echte strahlenbedingte Gefäßschädigung mit Permeabilitätsstörungen aufgefaßt wissen.

Komplikationen der strahlenbedingten Hypophysenausschaltung

Aus den klinischen Verlaufsangaben unserer Fälle ist ersichtlich, daß sich nach der Implantation radioaktiven Goldes in die Hypophyse mehrmals Kopfschmerzen, Übelkeit und

Erbrechen einstellten, ohne daß Liquorfisteln vorlagen. Diese Beschwerden verloren sich nach kurzer Zeit jedoch wieder.

Zweimal kam es nach dem Eingriff zur Ausbildung von Fisteln mit Liquorabfluß nach außen. Bakterielle Infektionen waren in diesen Fällen nicht feststellbar.

Bei zwei anderen Patientinnen jedoch konnten durch die Obduktionen purulente Meningitiden beobachtet werden. In einem dieser Fälle (Fall 10) traten 40 Tage nach der Radiogoldeinlagerung meningitische Erscheinungen auf. Der Exitus letalis erfolgte weitere 9 Tage später unter Hirndruckerscheinungen bei diffuser, fibrinös-eitriger Leptomeningitis, die an der Konvexität besonders stark ausgeprägt war, während die Hirnbasis nur geringe fibrinöse Verdickungen und eine nur geringe eitrige Durchtränkung der Leptomeninx zeigte. Es ergaben sich zwei Möglichkeiten für die Entstehung dieses Prozesses. Während der transethmoidalen Au-198-Implantation kann es zu einer Keimverschleppung aus einem vorhandenen Keilbeinempyem gekommen sein. Der zwischen dem Eingriff und den ersten meningitischen Symptomen liegende Zeitraum von 40 Tagen läßt diese Möglichkeit jedoch unwahrscheinlich werden. Wahrscheinlicher ist es, daß die Meningitis von den zahlreichen Hirnmetastasen ausging, die rindennah gelegen, nur von einem girlandenförmigen Tumorsaum umgeben, zentral nekrotisiert und infiziert waren. Makroskopisch machten die Metastasen den Eindruck von Abszessen. Als streuendes Keimreservoir kommt hier allerdings das Keilbeinempyem in Frage. Die auffallend starke nekrotische Destruktion der Hirnmetastasen scheint in diesem Falle eine Folge der cytostatischen Behandlung gewesen zu sein. Außerdem fanden sich entzündlich zellige Infiltrate um die rindennahen Gefäße. Ein Bakteriennachweis aus dem Abszeßeiter gelang nicht. Der Eiter an der Hirnoberfläche ergab kulturell Staphylokokken.

Im zweiten Falle (Fall 9) traten die ersten meningitischen Symptome sogar erst 68 Tage nach dem Eingriff an der Hypophyse auf. Fünf Tage darauf trat der Tod infolge einer Staphylokokkenmeningoencephalitis ein. Histologisch fand sich eine vergrößerte Hypophyse mit gespannter Kapsel und einem etwa 40% des Gesamtgewebes umfassenden intakten Randsaum. Das Zentrum bildete eine massive, abszeßartig von Leukozyten durchtränkte Nekrose. Kleine Kokkenhaufen waren nachweisbar. Weiterhin war eine starke Hyperaemie der Kapillaren des intakten Gewebes, an einer Stelle mit Einblutung in die Nekrose, vorhanden. Der bakterielle Nachweis von Staphylokokkus haemolyticus aureus gelang. Es fand sich eine stellenweise abszeßartige Ansammlung von polymorphkernigen Leukozyten an der Hirnbasis. Lymphozyten und Plasmazellen waren wenig vorhanden. Reichliche Bakterienhaufen und Fibrose der Leptomeninx basalis mit geringen frischen Fibrinbelägen ergänzten das Bild. Subintimale Leukozytenansammlungen in Arterien kleineren Kalibers, pflegmonöse Durchtränkung von Wandanteilen größerer Arterien mit stellenweisen fibrinoiden Nekrosen im Sinne einer segmentalen Wandnekrose vervollständigten es. Es bestand eine breitflächige Invasion von polymorphkernigen Leukozyten in die hochgradig oedematöse Hirnsubstanz. Die beschriebenen pathologischen Veränderungen wurden im vorliegenden Falle durch eine vom Keilbein ausgehende Staphylokokkenverschleppung verursacht.

Bei einer Obduktion (Fall 11) fanden sich strahlenbedingte Veränderungen des Diencephalon. Bei dieser Patientin machten sich 10 Tage nach der Au-198-Implantation klinische Zeichen einer foudroyanten Meningitis bemerkbar. Kurz darauf erfolgte der Exitus letalis. Bei der Obduktion konnte eine frische purulente Meningitis nicht gefunden werden. Es bestand aber eine erhebliche Randgliose des basalen Diencephalon und eine allgemeine Sklerosierung desselben als Folge der Strahlenwirkung. In diesem Falle lag eine weitgehende Zerstörung des ganzen Hypophysenvorderlappens

vor, die stärkste Strahlenwirkung auf die von uns untersuchten Hypophysen. Sie betrug etwa 90% des gesamten Hypophysenvorderlappens. Die Konvexität des Gehirns wurde von einer abakteriellen, strahlenbedingten Encephalomeningitis nicht ergriffen, desgleichen wurde die Leptomeninx des Rückenmarkes nicht in Mitleidenschaft gezogen.

III.

Theoretische Überlegungen zur Wirkungsweise der Hypophysenausschaltung

Durch die Strahlentherapie wird eine Ausschaltung der Hypophyse durch Zerstörung funktionellen Gewebes erstrebt. Eine Zerstörung durch Nekrotisierung ist uns an der Hypophyse bereits seit SHEEHAN bekannt und in seinen Auswirkungen geläufig.

Das seit SHEEHAN bekannte postpartale Krankheitsbild zeichnet sich pathologisch-anatomisch durch hämorrhagische Nekrosen infolge von Gefäßthrombosen mit nachfolgender bindegewebiger Vernarbung des Hypophysenvorderlappens aus. Manchmal ist auch der Hypophysenhinterlappen in diesen Prozeß einbezogen. Von MURDOCH, HORNABROOK und CAUGHEY wurden diese Befunde bestätigt und ergänzt; die beiden letzteren fanden bei 130 untersuchten Fällen nicht so einheitliche und prägnante Befunde. Die klinischen Erscheinungen nachfolgender pluriglandulärer Insuffizienz bestehen in Veränderungen der Haut (fehlende Schweiß- und Talgabsonderung, alabasterartiges Aussehen), Verlust der Körperhaare, Nebenniereninsuffizienz bei stärkerer Belastung, Amenorrhoe, einer allgemein verminderten Ausscheidung von Gonado-, Thyreo- und Corticotropinen und in psychischen Veränderungen (psychische Schwäche, geistiger Stupor). Eine Gewichtsabnahme wie bei der Simmonds'schen Krankheit ist nicht die Regel. Es erhebt sich die Frage, warum diese geschilderten Symptome nicht auch nach der Zerstörung des Hypophysen-

vorderlappens durch radioaktive Strahlung auftreten. Denn es wird übereinstimmend berichtet, daß hierbei keine oder nur unbedeutende hormonale Ausfallserscheinungen (Amenorrhoe) zu beobachten sind (u.a. YOUNG und BÜTOW). Die für die Gewebszerstörungen im Hypophysenvorderlappen verantwortlichen Faktoren, nämlich einerseits postpartale Gefäßthrombosen, andererseits die Strahlenwirkung des radioaktiven Goldes, ergeben ein morphologisch weitgehend einheitliches Zustandsbild. Daher können für das Ausmaß der endokrinen Ausfallserscheinungen wohl nur die quantitativen Unterschiede der Hypophysenzerstörung entscheidend sein.

Nach S.A. HERNBERG und B.A. LAMBERG treten die oben beschriebenen klinischen Erscheinungen des SHEEHAN-Syndroms erst bei Verlusten von mindestens 80-90% des funktionstüchtigen Hypophysenvorderlappenparenchyms auf. In der Literatur wird übereinstimmend angegeben (S. YOUNG, BÖRNER, KELLY, FORREST), daß eine vollständige Nekrotisierung nach der Implantation von radioaktivem Gold in die Hypophyse niemals beobachtet worden ist. Bei der Auswertung des uns zur Verfügung stehenden Sektionsgutes von 13 Fällen konnten wir histologisch in sieben Fällen frische partielle Koagulationsnekrosen im Hypophysenvorderlappen feststellen. Nur in einem dieser Fälle betrug die Destruktion 90% des gesamten Hypophysenvorderlappens, in einem anderen 80%. Die übrigen fünf Befunde ergaben Nekrosen, die in ihrem Ausmaß zwischen 10 und 60% schwankten. Bei den weiteren sechs untersuchten Drüsen fanden sich keine frischen Gewebsuntergänge, sondern in fünf Fällen diffuse Parenchymfibrosen und in einem Falle metastatischer Krebszellenbefall. Bei diesem war der Tod 1 1/2 Stunden post operationem eingetreten. In dem Falle der 90 %igen Destruktion des Hypophysenvorderlappens stellten sich zehn Tage nach dem Eingriff infolge von Strahlenschäden des Diencephalon zentrale Regulationsstörungen ein, denen die Patientin nach weiteren 15 Tagen erlag. Es blieben also bei 12 von 13 untersuchten Organen mindestens 10% oder mehr des funktions-

tüchtigen Hypophysenvorderlappenparenchyms erhalten und stellten einen für die Kompensation des zugrunde gegangenen Gewebes wahrscheinlich ausreichenden Anteil da.

Hier sei auf die von GANONG und HUME im Jahre 1956 durchgeführten experimentellen Untersuchungen an Hunden verwiesen. Die Forscher stellten fest, daß im Vergleich zur Schilddrüse und Nebenniere die Keimdrüsen die größte Abhängigkeit vom stimulierenden Hypophysenvorderlappenhormon zeigen. Bei einem Verlust von Hypophysenvorderlappengewebe treten mit anderen Worten Insuffizienzerscheinungen der Gonaden auf, ohne daß bereits Ausfälle von seiten der Schilddrüse oder der Nebennierenrinde zu beobachten sind. Erst die Beseitigung von 97-98% des Hypophysenvorderlappens ist mit einer Atrophie und Unterfunktion aller drei genannten innersekretorischen Drüsen verbunden. Übertragen auf die menschliche Pathologie entspricht dies den Beobachtungen von SHEEHAN, MURDOCH, HORNABROOK und CAUGHEY. Aus den klinischen Beobachtungen ist ebenfalls ersichtlich, daß beim Menschen ähnliche oder gleiche Verhältnisse herrschen.

Der ursprüngliche Sinn des chirurgischen und radiologischen Vorgehens bei mammacarcinomtragenden Patientinnen war es, eine Ausschaltung des das Wachstum der Brustdrüse fördernden Sexualhormons zu erreichen. Die Erfolgschance ist direkt proportional dem zerstörten funktionstüchtigen Hypophysenvorderlappenparenchym. Ein Erfolg kann erwartet werden, wenn die Destruktion 90% und mehr des Organs beträgt. Anhand der morphologischen Befunde in der Literatur und aus den eigenen histologischen Untersuchungen kann gesagt werden, daß dieses Ziel im allgemeinen nicht erreicht wird.

Da zunächst über die erzeugten morphologischen Veränderungen keine Berichte vorhanden waren, machte man für die nicht eingetretenen hormonalen Ausfälle das mutmaßliche kompensatorische Eintreten der sogenannten "Rachendachhypophyse" für die Hypophysenvorderlappenfunktion verantwortlich (u.a. TÖNNIS). Diese Annahme wird auch heute noch

diskutiert. Es erscheint uns jedoch unwahrscheinlich, daß ein rudimentäres Organ plötzlich wieder funktionstüchtig wird. Zum anderen verliert diese Hypothese auf Grund der nur unvollständigen Destruktion des Hypophysenvorderlappens und der damit verbundenen Aufrechterhaltung der Funktion desselben ihre Notwendigkeit.

Wegen der nur schwer erreichbaren v ö l l i g e n Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens sind KLAR, SCHEER, LUFT und OLIVERCRONA der Ansicht, daß die vollständige Zerstörung oder Entfernung der Hypophyse keine unbedingte Voraussetzung für einen palliativen Erfolg der Behandlung des metastasierten Mammacarcinoms sei. Die frühere Forderung nach vollständiger Ausschaltung der die Gonadenfunktion stimulierenden Hypophysenvorderlappenhormone und des Somatotropins wurde somit fallengelassen. Im Vordergrunde der Indikationsstellung zur Durchführung der permanenten Radiogoldimplantation stehen heute vielmehr die erreichten s u b j e k t i v e n Erfolge, wie Schmerzfreiheit, Euphorisation, Besserung des Allgemeinzustandes, während die wenigen o b j e k t i v e n , wie Hemmung des Wachstums des Primärtumors, Stillstand der Metastasen bzw. deren Konsolidierung, kaum mehr erwartet werden.

Die meisten der mammacarcinomtragenden Frauen leiden nach erfolgter Metastasierung unter heftigen Schmerzen, die vornehmlich von Tochtergeschwülsten im Knochensystem oder anderweitig lokalisierter, benachbartes Nervengewebe alterierenden Herden hervorgerufen werden. Die vielfach beobachtete Schmerzverminderung, sogar Schmerzfreiheit dieser Patientinnen nach der intrahypophysären Radiogoldeinlagerung rief immer wieder Verwunderung hervor und stellte eine Grundlage zur positiven Beurteilung dieser Behandlungsmethode dar. Selbst wenn die Schmerzverminderung der einzige Erfolg des operativen und radiologischen Vorgehens war, sah man in ihr noch eine Berechtigung zur Durchführung der Implantation von Au-198 in die Hypophyse (BAUER, KLAR, SCHEER). Der

Nutzen dieses Erfolges sei hier hervorgehoben, doch muß festgestellt werden, daß die Zusammenhänge zwischen diesem spezifischen Eingriff am Regulator des innersekretorischen Systems und dem Phänomen der Schmerzverminderung bis heute noch völlig ungeklärt sind. Es wird hier nach wie vor eine Behandlung auf Grund rein empirischer Erkenntnisse durchgeführt.

Die Schmerzbeeinflussung im positiven Sinne ist nicht nur nach der Zerstörung der Hypophyse durch radioaktive Strahlung des Goldisotopes 198 und durch die Elektrokoagulation beobachtet worden, sondern sie trat ebenfalls bei vielen hypophysektomierten Patientinnen mit einem metastasierten Mammacarcinom ein. Die Art der Hypophysenausschaltung spielt demnach für den Erfolg keine Rolle.

Ein Argument gegen die Annahme direkter Beziehungen der Hypophysenausschaltung zur Schmerzempfindung sind die Beobachtungen, die nach der Durchführung der bilateralen Adrenalektomie an Patientinnen, die an inkurablen metastasierten Mammacarcinomen litten, gemacht werden konnten. J.E. STRODE und C.M. BURGESS stellten bei ebensolchen Kranken nach der bilateralen Ovarioektomie und Adrenalektomie zur Ausschaltung der Oestrogenproduktion einen eindeutigen Verlust der Schmerzen neben der Besserung des Allgemeinzustandes fest, obwohl klinisch keineswegs angenommen werden konnte, daß der Geschwulstprozeß, auch in den Metastasen, beeinflußt worden wäre. Hinzugefügt muß werden, daß in diesen Fällen die notwendige Substitutionstherapie der Nebennierenrindenhormone in hohen Dosen durchgeführt wurde. Auch K.H. BAUER beobachtete Schmerzfreiheit und Veränderung der Patientinnen im Sinne einer Euphorisierung, nachdem post operationem NNR-Hormone gegeben worden waren.

Es ist daraus ersichtlich, daß unter Umständen weder die Hypophyse noch die vielfach diskutierte "Konsolidierung der Knochenmetastasen" oder die Wachstumshemmung des Pri-

märtumors bezüglich der Schmerzverminderung eine grundlegende Bedeutung besitzen können. In den Fällen von postoperativen hohen Gaben von Cortison kann die Möglichkeit erwogen werden, diesem Faktor eine Bedeutung beizumessen. Hierfür sei der Wirkungsmechanismus der Corticoide kurz geschildert.

In der pharmakologischen Forschung ist schon seit 1949/1950 (HENCH) die Wirkungsweise des 17-Hydroxy-2-Dehydrocorticosterons bekannt, deren Umfang sich im Laufe der letzten Jahre erheblich vergrößert hat. Die Corticoide wirken auf die meisten metabolischen Prozesse des Organismus. Es ist wahrscheinlich, daß die Hauptfunktion der Nebennierenrinde, zusammen mit dem Nebennierenmark und der Hypophyse in einer Aufrechterhaltung der Homöostase besteht, d.h. des komplexen physiologischen Prozesses, durch den der Organismus in einem stabilen Zustand, dem sogenannten "steady state" gehalten wird. Besonders charakteristisch ist es für die Corticoide, daß sie dem Organismus eine beträchtlich größere Widerstandskraft gegenüber allen Formen von Belastungen verleihen (SELYE 1946). Die klinischen Entdeckungen von HENCH bei der Behandlung der Rheumatitiden führte zu einer Intensivierung des Studiums der Pharmakologie und Pathophysiologie des mesenchymalen Gewebes. In erster Linie hat man sich mit dem Bindegewebe im engeren Sinne sowie mit dem Gefäßgewebe befaßt. Nur die Glukocorticoide (Cortison und Hydrocortison) wirken auf das mesenchymale Gewebe. Es sei betont, daß man zur Auslösung der charakteristischen Wirkung von Cortison auf das mesenchymale Gewebe sowohl experimentell als auch klinisch Dosen benötigt, die größer sind als diejenigen Hormonmengen, die physiologischerweise von der Nebennierenrinde abgegeben werden. Charakteristisch ist es, daß die Corticoide die Reaktion des mesenchymalen Gewebes auf Reize jeglicher Art, ob thermischer, mechanischer oder

chemischer Natur, in erheblicher Weise zu beeinflussen, d.h. zu hemmen vermögen. Dies kann zu sehr gefährlichen Zuständen führen. Zum Beispiel können sich während der Cortisontherapie plötzlich sehr ernste Krankheitsbilder ohne warnende Symptome entwickeln. Beobachtet wurden peforierte Ulcera, infizierte Appendices, die tödlich verliefen, ohne daß Fieber, Schmerzen, Empfindlichkeit oder Abwehrspannung der Abdominalwandung bestanden. Die üblichen Symptome einer Peritonitis bildeten sich nicht aus. Neben der Schmerzverminderung und der antiphlogistischen Wirkung tritt nach intensiver Cortisontherapie (pro die etwa 100 mgr) eine auffällige Besserung des Allgemeinzustandes und in vielen Fällen auch eine Euphorisation ein (MØLLER).

Erinnern wir uns der Ergebnisse der bilateralen Adrenalektomie, so sind sie zum Teil sicherlich Folgen der notwendigen postoperativen intensiven Substitutionstherapie von Corticoiden gewesen. Ihnen kommt in diesen Fällen möglicherweise die größere Bedeutung für die Schmerzverminderung auf dem Wege der Bindegewebsbeeinflussung zu. Es stellt sich daher die Frage, ob nicht auch die Cortisongaben a l l e i n , d.h. ohne die vorherige Adrenalektomie zu gleichen Effekten geführt hätten. Das Beispiel könnte uns die oft seltsamen Umwege der therapeutischen Empirie veranschaulichen.

Vergleicht man andererseits die therapeutischen Effekte des Cortisons mit denen der intrahypophysären Radiogoldeinlagerung, so ist die große Übereinstimmung augenscheinlich.

Die Gleichheit der Effekte gibt zur Frage Anlaß, ob und in welcher Weise den Corticoiden auch hier eine Bedeutung zukommen könnte. Ein direkter Zusammenhang zwischen Schmerzverminderung und der radioaktiven Destruktion des Hypophysenvorderlappens kann wohl verneint werden. Die Ursache der Schmerzverminderung könnte jedoch eine indirekte sein. Dies

führt zu Überlegungen, wie sie auch bei der Frischzellentherapie angestellt worden sind (NIEHANS und DITTMAR). Beim Zerfall oder Untergang von Zellen müssen die in ihnen gebildeten und gelagerten Stoffe frei und in das umgebende Gewebe abgegeben werden. Beim Untergang der Hypophysenvorderlappenzellen infolge der Strahlenwirkung müßten ebenfalls die in den Zellen vorhandenen Hormone, u.a. auch das ACTH, freigesetzt werden. Sie könnten über die venösen hypophysären Abflußbahnen (POPA, FIELDING, KING, WILSLOCKI) zu den Nebennieren gelangen und dort stimulierend auf die Rinde wirken. Die Folge wäre eine Ausschüttung von Corticoiden. Die Glukocorticoide könnten auf dem Blutwege an den Ort der Schmerzentstehung gebracht, dort gemäß ihres bekannten pharmakologischen Effektes wirksam sein und die beschriebenen Folgen verursachen. Vor allem wäre die Reaktion des mesenchymalen Gewebes auf die Corticoide zu berücksichtigen. Einmal könnte eine günstige Beeinflussung der Schmerzen durch Veränderungen des die Metastasen umgebenden Gewebes infolge geweblicher Auflockerung durch die Rückbildung einer Begleitentzündung hervorgerufen werden. Zum anderen wäre es denkbar, daß die Eigenschaft der Corticoide, die Reaktion des mesenchymalen Gewebes allgemein auf Reize jeder Art zu hemmen, auch für die Schmerzverminderung in unseren Fällen in Betracht käme. Desgleichen fände die klinisch beobachtete Konsolidierung von Primärtumoren und Metastasen in diesem Sinne eine Erklärung. Infolge der antiphlogistischen Wirkung der Corticosteroide kann es zu der beschriebenen Rückbildung der Begleitentzündung kommen. Röntgenologisch und palpatorisch würde sich dies in einer Verkleinerung des Tumors äußern, obgleich sich am eigentlichen malignen Prozeß wohl keine Veränderung vollzogen hat.

An dieser Stelle muß noch erwähnt werden, daß in der Literatur keine Angaben darüber zu finden sind, ob es nach der Implantation radioaktiver Isotope in die Hypophyse oder der Corticoidtherapie zu gleichartigen Effekten an Primärtumor und Metastasen kommt, oder ob die Reaktionen verschieden ausfallen.

Von allen Autoren wird berichtet, daß durch die intrahypophysäre Implantation radioaktiver Materialien eine euphorische Stimmungslage der Patientinnen zu erzielen sei. Sie hat in der Indikationsstellung eine große Rolle erlangt. BAUER, SCHEER und KLAR sind der Auffassung, daß die Euphorisierung als möglicherweise alleiniger Erfolg die Berechtigung zur Durchführung der intrahypophysären Radiogoldimplantation gäbe. Man hat diese Veränderungen der Stimmungslage der Kranken immer als einen erstaunlichen Erfolg registriert, ohne eine Erklärung für ihn geben zu können. Auch hierbei zwingt sich ein Analogieschluß zu den Beobachtungen nach Corticoidgaben in hohen Dosen auf. Bei Berücksichtigung des Vorhergesagten wäre eine Begründung dieses postoperativen Effektes möglich.

Unterstützt werden unsere Annahmen durch die Ergebnisse zweier neuerdings erschienener Arbeiten von H.-H. KALLENBACH und W. SCHMIDT. Beide Verfasser behandelten Patienten mit inkurablen malignen Tumoren symptomatisch mit dem Corticoid Dexamethason (Dexa-Scheroson) mit erstaunlichem Erfolg.

H.-H. KALLENBACH beobachtete nach Dexamethasongaben eine schnell eintretende Schmerzverminderung, meist sogar Schmerzfreiheit und eine Euphorie der Patienten. Der Verfasser hebt hervor, daß eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum selbst durch Corticoide aber nicht anzunehmen ist. Vielmehr sei der klinische Erfolg der charakteristischen Wirkungsweise der Nebennierenrindensteroide zuzuschreiben. Diese wirken, wie schon erwähnt,

1. euphorisierend und analgetisch,
2. entgiftend und
3. antiphlogistisch.

Die euphorisierende und analgetische Wirkung der Corticoide hat zur Folge, daß die Patienten innerhalb kürzester Frist nach Beginn der Medikation schmerzfrei werden. Selbst bei erheblich destruierenden Knochenprozessen trat völlige

Schmerzfreiheit ein oder konnte doch mit zusätzlichen Gaben von harmlosen Analgeticis erreicht werden. Der gleichzeitig entgiftenden Wirkung soll der zunehmende Appetit zuzuschreiben sein, so daß eine echte Besserung des Allgemeinzustandes zu erreichen ist.

Der antiphlogistischen Wirkung kommt zweifelsohne die größte Bedeutung zu. Mit derselben begründet KALLENBACH die beobachteten Verkleinerungen von Tumoren. Es handelt sich nicht um eine echte Verkleinerung des Tumors, sondern um den Fortfall der Begleitentzündung, wie auch wir es schon theoretisch in Erwägung zogen. Der Verfasser berichtet, daß dies am eindrucksvollsten beim Cancer en cuirasse zu beobachten sei. Bei demselben werden die Tumorplatten innerhalb kurzer Zeit nach der Corticoidverabreichung wesentlich kleiner. Ein Restinfiltrat bleibt aber immer zurück, nämlich das Carcinomgewebe selbst.

W. SCHMIDT teilt in seiner Arbeit gleichlautende Erfahrungen mit. Er unterstützt die Ansicht, daß nach Corticoidgaben bei inkurablen Tumorkranken in kurzer Zeit eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes eintritt, verbunden mit einer Appetitsteigerung. Auch er führt die nach dieser Therapie beobachteten Verkleinerungen von Tumoren auf das Abklingen der jeweiligen Begleitentzündung zurück. Desgleichen stellt er fest, daß es zu einer Beeinflussung des Tumors selbst nicht kommt. Die röntgenologisch nachweisbare Tumorverkleinerung bedeutet also allein einen Rückgang der die Geschwulst umgebenden Entzündung.

Außerdem berichtet SCHMIDT über die deutliche euphorisierende Wirkung des Corticoids Dexamethason. Nebenwirkungen sind bei den relativ niedrigen Dosen von beiden Verfassern nicht beobachtet worden.

Durch diese klinischen Beobachtungen werden wir in unserer schon erwähnten Überzeugung unterstützt, daß der gewünschte therapeutische Effekt der Radiogoldeinlagerung in die Hypophyse über einen Umweg erreicht wird, wenn er sich

überhaupt einstellt. Die moderne medikamentöse Therapie scheint diesen operativen Eingriff komplikationsloser und erfolgreicher zu ersetzen.

IV.

Im Anschluß hieran muß noch einiges über die Bedeutung endokriner Einflüsse auf das Mammatumorwachstum gesagt werden. In der Mehrzahl der diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen am Tier beschäftigen sich viele Autoren vor allem mit der Bedeutung der Hormone des Hypophysenvorderlappens für das Entstehen und das Wachstum von Carcinomen der Brustdrüse.

C. HUGGINS und K. MAINZER fanden in Versuchen, daß Steroide der Androstenreihe das Wachstum eines übertragbaren benignen Mammatumors bei der erwachsenen Ratte verzögern. Sie nehmen zwei biologische Mechanismen an, die eine Beeinflussung des Tumorwachstums ermöglichen. Einmal die Unterdrückung der Hormonproduktion der Ovarien und zum anderen die Blockade von wachstumsfördernden Steroiden an der Tumorzelle selbst. Der erste Weg ist nach ihrer Meinung allein nicht ausreichend, da extraovarielle Faktoren beim Menschen das Mammacarcinom unterhalten (NNR und Hypophyse). Sie weisen ferner darauf hin, daß ein deutlicher Unterschied in der Reaktion des normalen Brustdrüsengewebes und der implantierten pathologischen Mammatumoren auf Dihydrotestosteron besteht, der seinen Grund im Wesen der Tumorzelle selbst hat.

BITTNER sah auf Grund seiner Untersuchungen an Mäusen, denen er sogenanntes "Mammatumoragens" in Form von Carcinomgewebsextrakten injizierte, die wichtigste Voraussetzung für das Auftreten von Mammacarcinomen in der genetischen Konstitution der Zelle.

HUGGINS, TORRALBA und MAINZER dagegen implantierten gut-

artiges Mammatumorgewebe in kastrierte und hypophysektomierte Ratten und verglichen das Wachstum des Geschwulstgewebes und des körpereigenen atrophischen Mammagewebes unter der Einwirkung bestimmter Hormone. Die Kastration und Adrenalektomie verlangsamten das Tumorwachstum, die Zufuhr oestrogener Stoffe und Progesteron beschleunigten es. Auch bei hypophysektomierten Tieren bewirkte die Applikation der Kombination von Oestrogenen mit Progesteron und noch mehr die Gaben von STH eine Zunahme des Geschwulstwachstums.

Auch MOON und SIMPSON vertreten die Ansicht, daß die Hypophysektomie eine deutliche Hemmung der Carcinogenese bewirke.

SMITH und MITARB. untersuchten die Wirkung von STH auf Mäuse mit transplantierten Adenocarcinomen der Mamma. Sie beobachteten, daß das STH zu einer Beschleunigung des Wachstums der Tumoren führte, aber anscheinend nur etwa bis zum 27. Tag der Versuchsreihe, die über 50 Tage durchgeführt wurde. Von diesem Zeitpunkt an wuchsen die Tumoren der STH-behandelten Mäuse weniger schnell als diejenigen der Kontrollen, obgleich das Körperwachstum der Versuchsmäuse mit STH-Behandlung auch weiterhin stärker war, als das der Kontrolltiere. SMITH und MITARB. nehmen an, daß das Tumorgewebe allmählich in verstärktem Maße refraktär gegenüber der stimulierenden Wirkung des STH wird.

Entgegen anderen oben erwähnten Untersuchungen stellten BITTNER und MARTINEZ fest, daß die Wirkung von Ovarioektomie, Adrenalektomie und Hypophysektomie auf das Wachstum spontaner Mammacarcinome bei Mäusen nur gering und unsicher sei.

Zweifel an der bedeutenden Rolle der Oestrogene für die Entstehung von Mammacarcinomen hegte MAURER auf Grund statistischer Überlegungen. Er stellte fest, daß beim Menschen die Häufigkeit der Mammacarcinome bis in das höchste Alter

zunimmt, daß Mehrgebärende weniger häufig ein Mammacarcinom haben als Nulliparae, obgleich in der Schwangerschaft mehr Oestrogene produziert werden und daß das Zusammentreffen eines Mammacarcinoms mit einer Schwangerschaft äußerst selten ist.

Trotz der sich widersprechenden Ansichten kann im Überblick gesagt werden, daß die Annahme der Beeinflussung des Wachstums der experimentell erzeugten Mammacarcinome beim Tier durch endokrine Faktoren nicht abzulehnen ist, aber auch, daß die Zusammenhänge komplizierter gestaltet sind, als man heute allgemein annimmt und zur Zeit nachweisen kann.

V.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die historische Entwicklung der paranasalen, transethmoidalen, transsphenoidalen Implantation radioaktiven Goldes in die Hypophyse dargestellt und auf die beobachteten klinischen Effekte dieser Therapie eingegangen.

Im Folgenden wurde anhand von 13 Fällen über die morphologischen Veränderungen des Hypophysengewebes nach der Implantation von Au-198 berichtet.

Bei den histologischen Untersuchungen fanden wir in sieben Fällen frische Koagulationsnekrosen, die sich um die eingelagerten radioaktiven Goldseeds ausdehnten. Eine nahezu vollständige Nekrose des Hypophysenvorderlappens lag nur in einem Falle vor. Bei den weiteren sechs untersuchten Drüsen waren keine frischen Nekrosen zu beobachten, sondern lediglich unterschiedlich starke Vermehrungen des Bindegewebes. Die Nekrosen selbst gingen meistens ohne jegliche entzündliche Damarkation oder bindegewebige Membran in

erhaltenes Parenchym über. Nur in älteren Fällen war die Nekrose bindegewebig demarkiert. Die geringe leukozytäre Reaktion des umliegenden Gewebes auf die Nekrose war auffällig. Auch in den Nekrosen selbst sah man zwischen Kern- und Zelltrümmern nur wenige Leukozyten oder Abbauzellen. Ein hyperämischer Randsaum fehlte bzw. konnte von der allgemeinen starken Hyperämie der Sinuskapillaren nicht abgegrenzt werden. Neben den einwandfrei strahlenbedingten Nekrosen bestanden aber außerdem noch Schädigungen der Kernstruktur, von denen die Zellen aller drei spezifischen Zelltypen des Hypophysenvorderlappens betroffen waren. Wir beobachteten, hauptsächlich in den der Nekrose näher gelegenen Parenchympartien, Anschwellungen der Kerne mit Auflokkerung des Chromatingerüstes und einer Segmentierung desselben. Auch Kernpyknosen waren zu beobachten. Kernzerfall im Sinne der Karyorhexis fanden wir vorwiegend in unmittelbarer Nähe der Nekrose und in ihr selbst. Wir werten diese Zellkernveränderungen als durch die radioaktive Strahlung des Au-198 bedingte Schäden. Demgegenüber sahen wir nur geringe Veränderungen des Zellplasma.

Kernteilungsfiguren als Zeichen regeneratorischer Vorgänge bemerkten wir nicht. Dafür sahen wir in dem Falle der längsten Überlebenszeit Vermehrungen der chromophoben Zellelemente, die um Defekte gelegentlich adenomähnliche, hyperplastische Zellansammlungen bildeten. Wir werten diese Beobachtungen, die von anderen Untersuchern bisher noch nicht gemacht wurden, als Zeichen eines regeneratorischen Prozesses. Möglicherweise spricht dies für die vielfach diskutierte Möglichkeit, daß die Chromophoben die Vorstufe der differenzierteren Hypophysenvorderlappenzellen darstellten.

In den Fällen, in denen keine frischen Nekrosen gesehen wurden, bestand eine verschieden starke Bindegewebsvermehrung (Fibrosen des Hypophysenvorderlappens). Die Überlebenszeit betrug hier mehrere Monate.

Proliferationen des Gefäßendothels fanden sich in keinem Falle.

Ferner wurden die beobachteten Komplikationen geschildert. Bei zwei Patientinnen konnten durch die Obduktion purulente Meningitiden nachgewiesen werden. In einem Falle bestand eine Randgliose des basalen Diencephalon und eine allgemeine Sklerosierung seiner basalen Teile als Zeichen einer abakteriellen Rindenencephalitis, die als Folge der Strahlenwirkung zu werten ist. In den drei genannten Fällen führten die Komplikationen zum Tode.

Die permanente Strahlenwirkung der eingelegten Seeds scheint in kontinuierlichem Gefälle Nekrosen der unmittelbar benachbarten Zellen sowie nekrobiotische "Fernschäden" am weiteren Hypophysenparenchym zu verursachen. Das ganze Organ wurde stets stark hyperämisiert gefunden. Die sonst üblichen Reparations- und Organisationsvorgänge am Rande der Strahlennekrosen laufen, ganz augenscheinlich ebenfalls durch fortdauernde Strahlenwirkung bedingt, stark verzögert ab oder bleiben lange Zeit ganz aus. Nachfolgend wurde auf eventuelle Parallelen zum Sheehan-Syndrom eingegangen und der Versuch einer Erklärung der postoperativen klinischen Effekte unternommen. Hierbei wurde die Übereinstimmung der klinischen Effekte nach der Implantation von Au-198 und der Wirkung der Nebennierenrindencorticosteroide augenscheinlich. Es wurde die Möglichkeit, daß den Glukocorticoiden die ausschlaggebende Bedeutung für die klinischen Erfolge zukommt, erwogen.

Eine strahlenbedingte vollständige Ausschaltung der Hypophysenvorderlappenfunktion scheint auf Grund der unvollständigen Nekrosen in 12 von 13 Fällen nicht erreicht worden zu sein. Inwieweit die beobachteten Kernstrukturschäden eine Beeinflussung der Funktionsfähigkeit der erhaltenen Hypophysenvorderlappenzellen hervorgerufen haben könnte, muß dahingestellt bleiben.

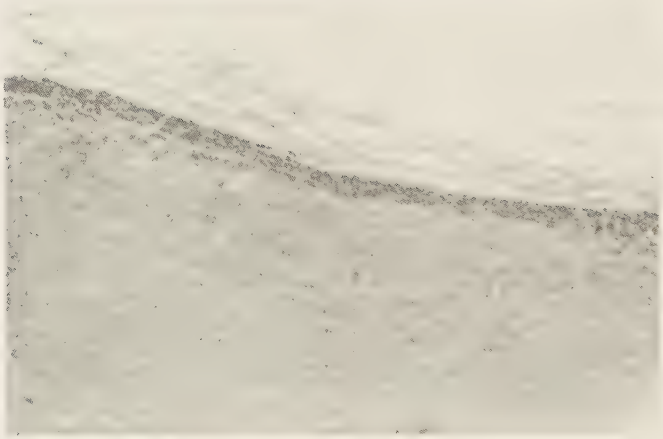

Abb. I:
Sehr ausgedehnte strahlungsbedingte Nekrose der Hypophyse in der unteren Bildhälfte. Schmaler Saum erhaltenen Hypophysenparenchyms unter der Hypophysenkapsel.
64 Jahre alte Frau, Mamma-Ca, Tod 50 Tage nach Au-198-Einlage.
Färbung Hämalaun-Eosin.
SN 334/59, Fall 10

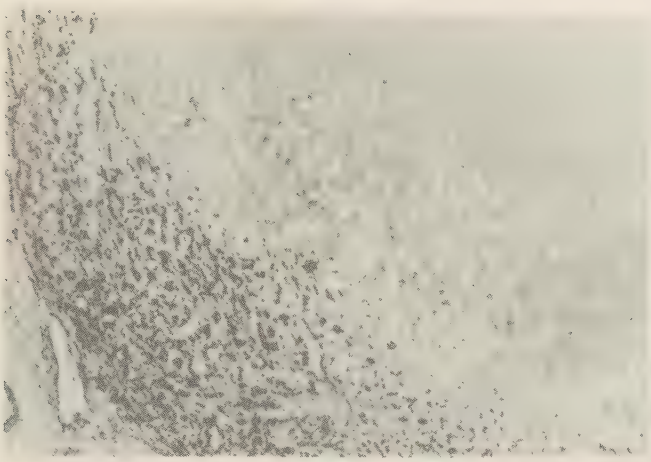

Abb. 2:
Randsaum der Hypophysennekrose bei stärkerer Vergrößerung. Beachte die für einen Zeitraum von 50 Tagen auffallend geringe mesenchymale Randreaktion.
SN 334/59 (vgl. Abb. 1).

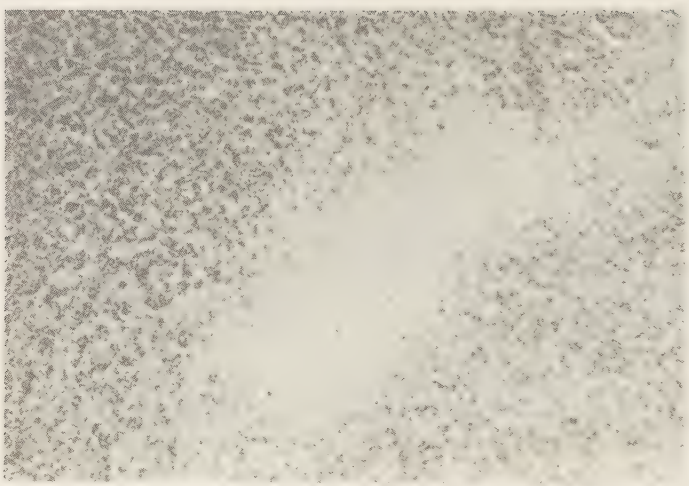

Abb. 3:
Kleinere, umschriebene, partielle Koagulationsnekrose im Hypophysenvorderlappen 18 Tage nach der Implantation des Radiogoldes. Sehr spärliche mesenchymale Reaktion.
SN 821/58, Fall 4
Färbung Hämalaun-Eosin.

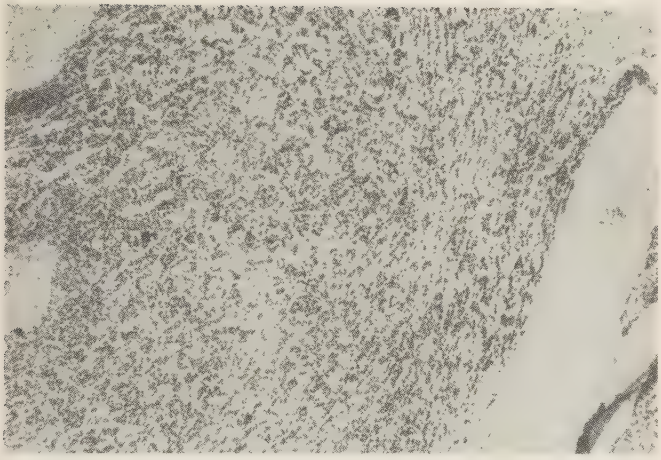

Abb. 4:
Diffuse Nekrose und Fibrosierung. 543 Tage nach der Radiogoldeinlagerung.
SN 64/60, Fall 5
Färbung Hämalaun-Eosin.

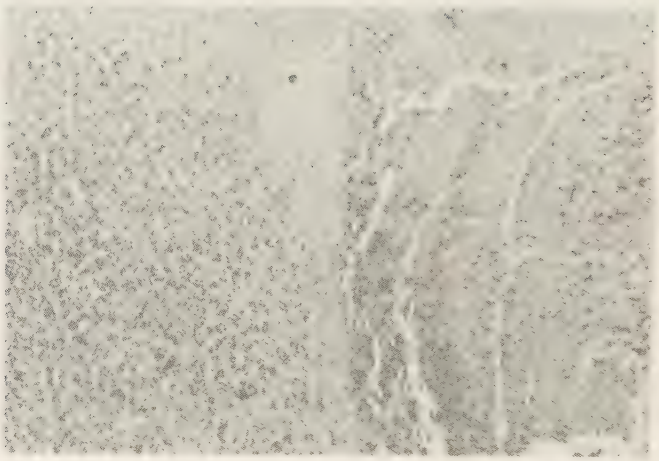

Abb. 5:
Hochgradige Leukozyteninvasion in die Hypophysennekrose, 72 Tage nach der Radiogoldimplantation. Abszedierung mit Durchbruch in das Cavum leptomeningicum der Hirnbasis und eitrige Leptomeningitis.
SN 406/58, Fall 9
Färbung Hämalaun-Eosin.

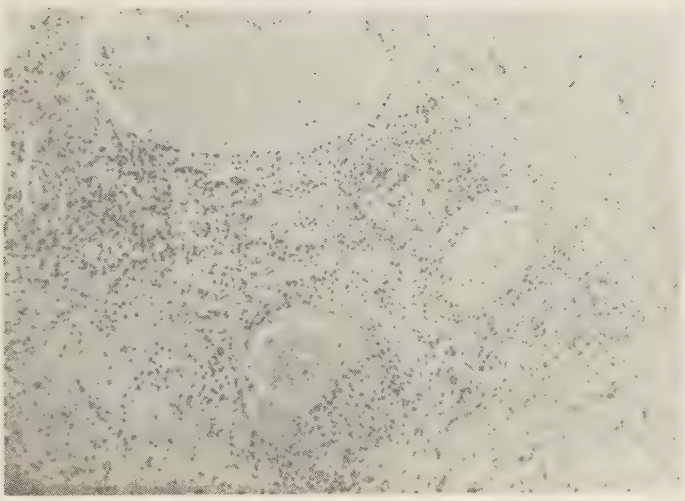

Abb. 6:
Leukozytäre Infiltration der Umgebung prallgefüllter hypophysärer Portalvenen. 135 Tage nach der Implantation.
SN 12/58, Fall 1
Färbung Hämalaun-Eosin.

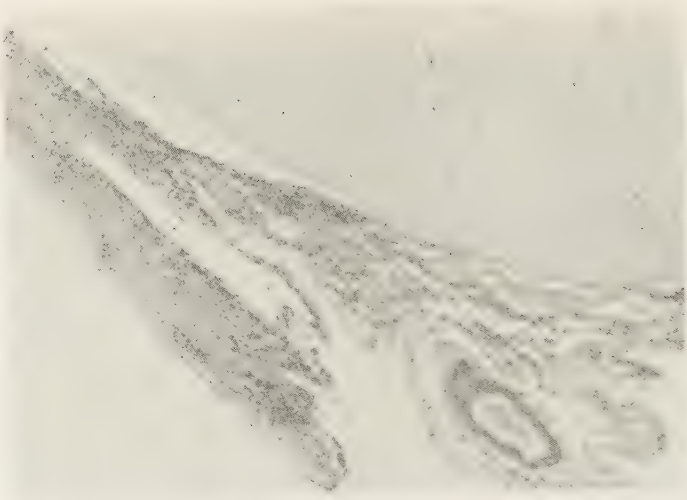

Abb. 7:
Massive eitrige Leptomeningitis.
Vgl. Abb. 5
SN 406/58, Fall 9
Färbung Hämalaun-Eosin.

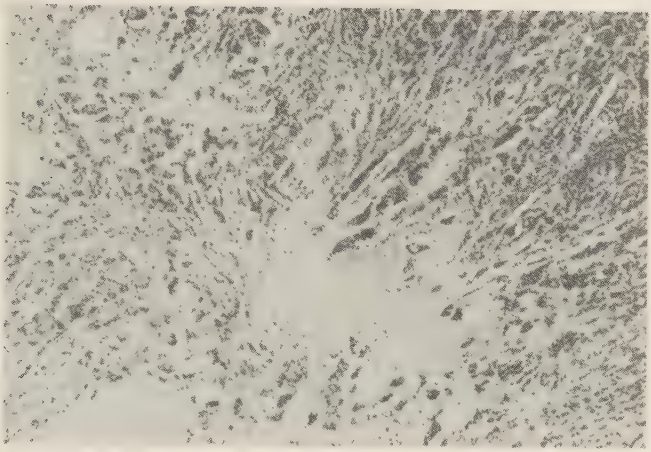

Abb. 8:
Strahlig-narbige Fibrosierung des Hypophysenvorderlappengewebes in der Umgebung einer zentralen Koagulationsnekrose 135 Tage nach der Radiogoldimplantation.
Vgl. Abb. 6
SN 12/58, Fall
Färbung Hämalaun-Eosin.

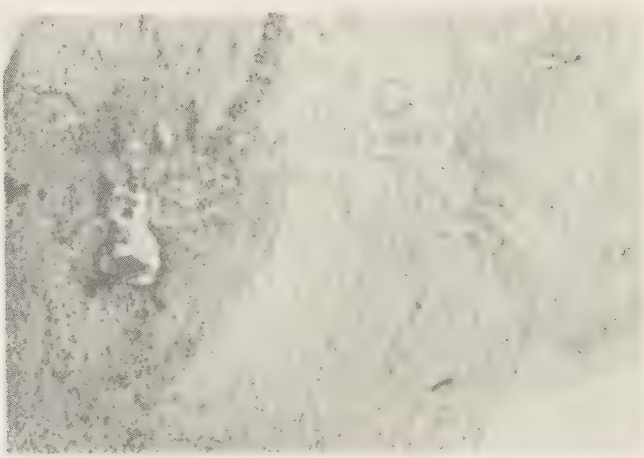

Abb. 9:
Histologischer Schnitt des Diencephalon (Boden des 3. Ventrikel). Starke reaktive entzündliche Zellinfiltration im Sinne der Encephalitis. Umschriebene dystrophische Verkalkung.
Zustand nach 34-tägiger Au-198-Einwirkung SN 899/59, Fall 11.
Färbung Hämalaun-Eosin.

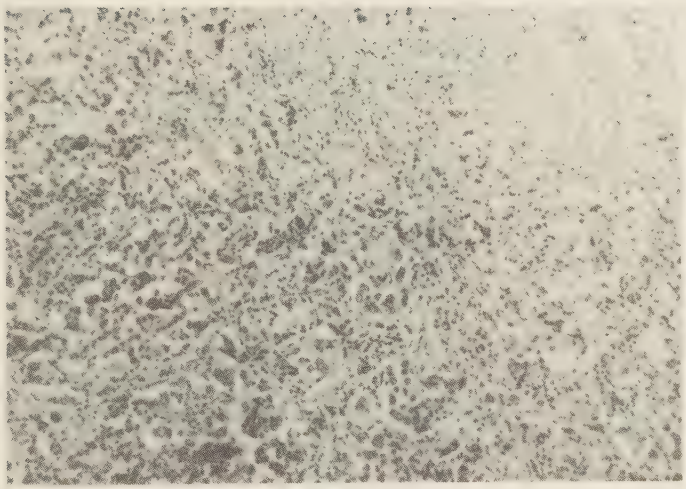

Abb. 10:
Knotige Hyperplasie der chromophoben Hauptzellen in der Nachbarschaft einer 857 Tage alten Strahlenschädigung des Hypophysenvorderlappens (sogenanntes chromophobes Adenom).
Färbung Hämalaun-Eosin.
SN 1062/59, Fall 13.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

BAUER, K. H.: Über vorläufige Erfahrungen mit der doppelseitigen Adrenalektomie bei generalisierter Mamma-Carcinommetastasierung. Langenb. Arch. u.Dtsch. Z. Chir. 279, 1954, 111-112.

Über die percutane Hypophysenausschaltung durch Elektrokoagulation bzw. Au-198. Z.-blatt f. Radiol. 58, 1958, 85.

Über die Hypophysenausschaltung bei inkurablen Krebsfällen mit Hilfe der percutanen intrasellären Implantation radioaktiven Goldes. Langenb. Arch. 2, klin. Chir. 284, 1956, 438-446.

BAUER, K. H. u. KLAR, E.: Zur Technik der percutanen Hypophysenausschaltung durch Au-198. Z.-blatt f. Radiol. 59, 1958, 337.

BECKER, J.: Beispiele lokalisierter Anwendung radioaktiver Isotope in der Krebstherapie. Radioakt. Isot. i. Kl. u.Forsch., Strahlentherapie, Sonderband 33, 1955, 149.

BITTNER, J. J.: Mammary cancer in mice of different ags and stocks following the administration of the mammary tumor agens. Cancer Res. 16, 1956, 1038-1042.

BITTNER, J. J. u. MARTINEZ, C.: Effect of ovariectomy, adrenalektomy and hypophysectomy on growth of spontanaeus mammary tumors in mice. Proc. Sc. Exper. Biol. a. Med. 86, 1954, 92-95.

BLOOM: Zit. aus: Morphologie und Funktion der Hypophyse nach Implantation von Au-198. (SCHÜMMELFEDER, BÖRNER) Virch. Archiv, 333, Heft 3, 1960, 219.

BOUCHER, K. H., SYVERTON, J. T. u. BITTNER, J. J.: Effects of radiophosphorus and cortison on transplanted mammary adenocarcinoms in suscriptible and resistand mice. Cancer Res. 16, 1956, 22-31.

BÖRNER, P.: Veränderungen an der Hypophyse nach Spickung mit Radiogold. Z.-blatt f. allg. u. spez. Path. Sonderdruck, 1960, 357.

BÜTOW, E.: Hypophysenausschaltung bei metastasiertem Mamma-Carcinom. (Aus der Radiol. Abteilung der Freien Universität Berlin im Krankenhaus Westend) Im Druck.

DITTMAR, F., GROSS, A. u. THOMAS, W.: Über den Einfluß der sogenannten Frischzellen auf Wachstum und Körpergewicht im Tierversuch. Die Medizinische, 1955, 1637-1639.

FORREST, A. P. M., BROWN, D. A. B., MORIS, S. R. u. ILLING-WORTH,C.F.W.: Pituitary radon implant for advanced cancer. Lancet I, 1956, 399.

FORREST, A. P. M. u. BROWN, D. A. B.: Pituitary radon implant for breast cancer. Lancet II, 1956, 1054.

FORREST, A. P. M., BLAIR, D. W. u. VALENTINE, J. M.: Screw-implantation of the pituitary with yttrium 90. Lancet I, 1958, 192.

FORREST, A. P. M.: Radio-active implantation of the pituitary. Brit. J. of Surg., 201, 1959, 61-70.

FREY, E. u. COCCHI, U.: Die percutane Hypophysenspickung mit Radiogoldseeds beim metastasierenden Mammacarcinom und Prostatacarcinom. Schweiz. med. Wschr. 89, 1959, 652.

FURTH, J. u. CLIFTON, K. H.: Experimental pituitary tumors and the role of pituitary hormones in tumorigenesis of the breast and thyroid. Ber. d.allg. u. spez. Path. 39, 1958, 50.

GANONG, W. F., a. HUME, D. M.: The effects of gradet hypophysectomy on thyroid, gonadal and adrenocortical function in the dog. Endocrinology 59, Nr. 3, 1956, 293-301.

HADFIELD: Zit. aus: Die paranasale, transethmoido-sphenoidale Hypophysektomie beim metastasierenden Mammacarcinom (ESCHER, F., ROTH, F. u. COTTIER, H.). Z.-blatt f. ges. Radiol. 59, 1958, 109.

HARPER, P. V., MOSELLEY, R. D. jr., KELLY, W. A., FENGE, W. a. DE VOS, W.: Experience with yttrium-90 hypophysectomy. Radioakt. Isot. i.Kl. u.Forsch., Strahlentherapie, Sonderband, 38, 1958, 262.

HENCH: Zit. aus: MØLLER, K. O., s. dort.

HERNBERG, C. A. a. LAMBERG, B.-A.: Postpartum hypopituarism, morbus Sheehan. Acta endocrinol. (Københ.) 25, 1957, 291-297, ref. n. Ber. allg. u. spez. Path. 37, 1958, 276.

HORNABROOK, R. W. a. CAUGHEY, J. E.: Hypopituarism following post-partum necrosis of the anterior pituitary. New Zealand Med. J. 53, 1954, 210-216. ref. n. Ber. allg. u. spez. Path. 26, 1955, 144.

HUGGINS, C., MAINZER, K. a. TORRALBA, Y.: Hormonal influences on mammary tumors of the rat. I. Acceleration of growth of transplanted fibroadenoma in ovariectomized and hypophysectomized rats. J. of Exper. Med. 104, 1956, 525-538.

HUGGINS, C. a. MAINZER, K.: Hormonal influences on mammary tumors of the rat. II. Retordation of growth of a transplanted fibroadenoma in intact female rats by steroids in the androstone series. J. of Exper. Med. 105, 1957, 485-500.

HUGGINS, C., TOBIAS, C. A., LAWRENCE, J. H., BORN, J. L., Mc. COMBS, R. K., ROBERTS, J. E., ANGER, H. O. a. LOW-BEER, B. V.: Pituitary irradiation with high-energy proton beams. Cancer. Res. 18, 1958, 121.

JACKSON, H., WEINBRENN, M. a. GAMSU, D.: Implantation of radon seeds into the pituitary fossa in the treatment of secondary deposits from cancer of the breast. Med. Proc. 3, 1957, 249.

KALLENBACH, H.-H.: Symptomatische Behandlung incurabler Malignome mit Glukocorticoiden. Medizin. Mitteilg., Schering, 22, Heft 4, 1961, 144.

KELLY, W. A., EVANS, J. P., HARPER, P. V. a. HUMPHREYS, E. M.: The effect upon the hypophysis of radioactive yttrium. Surg. Gyn. 106, 1958, 600-604.

KENNEDY, T., HARPER, P. V., LATHROP, K. A. a. RASMUSSEN, T. B.: Tissue radiation effect of Y-90 impregnated gelfoom. Fed. Proc., 1955, 1322, 14.

KISIELSKI, W. K., SVIHLA, G. a. BRUCER, A. M.: Preparation of radioactive glass beads. Science 112, 1950, 400.

KLAR, E.: Die Behandlung von Hypophysentumoren auf percutanem Wege mittels Elektrokoagulation bzw. Implantation radioaktiven Goldes.
Lang. Arch. klin. Chir. 289, 1958, 450-600.

KLAR, E., BECKER, U. u. SCHEER, K. H.: Eine kombinierte chirurgisch-radiologische Behandlung bei Glioblastoma multiforme mit radioaktivem Co-60.
Arch. klin. Chir. 280, 1954, 55.

LE CASSAGNE: Zit. aus: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung, Ergebnisse 1952-1958, 1959, 740 ff.

LUFT, R. u. OLIVECRONA, H.: Hypophysectomie bei Menschen mit Mammacarcinom, Prostatacarcinom und malignem Diabetes mellitus.
Wien. Z. inn. Med. 36, 1955, 49-58.

Hypophysectomy in man. Experience in metastatic cancer of the breast.
Cancer (Philadelph.), 8, 1955, 261-270.
ref. n. Ber. allg. u. spez. Path. 35, 1957, 95.

Erfahrungen über Hypophysektomie bei Mammakrebs und bei Diabetes mit Kimmelstiel-Wilson-Syndrom.
Schweiz. med. Wschr. 1956, 113-117.

MALLARD: Zitiert aus: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung, Ergebnisse 1952-1958, 1959, 734 ff.

MAURER, H. E.: Statistische Studie zur Frage des Zusammenhanges zwischen Geburtenzahl und der Häufigkeit von Collum-, Corpus- und Mammacarcinom.
Zbl. Gynäk. 78, 1956, 1809-1824.

MOON, H. D. a. SIMPSON, M. E.: Neoplasms in rats treadet with pituitary growth hormone. III. Reproduktive organs.
Cancer Res. 10, No. 9, 1950, 549-556.

MOON, H. D., SIMPSON, M. E., LI, C. H. a. EVANS, H. M.: Neoplasms in rats treadet with pituitary growth hormone, V. Absence of neoplasms in hypophysectomized rats.
Cancer Res. II. No. 7, 1951, 535-539.

MOON, H. D. a. SIMPSON, M. E.: Effect hypophysectomy on carcinogenesis: inhibition of methylcholanthrene carcinogenesis.
Cancer Res. 15, 1955, 403-406.

MØLLER, K. O.: Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie.
1958, 635 ff., Verlag Benno Schwabe, Basel/Stuttgart.

MURDACH: Zit. nach HORNABROOK, R. W. a. CAUGHEY, J. E., s. dort.

NIEHANS, P.: Die Zellulartherapie, 1954, 366 ff., Verlag Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin.

OLIVER, R., ELLIS, F., JACKSON, G. a. LEWIS, C.: A technique for pituitary ablation by the insertion of radioactive seeds.
2nd Int. Conf. Atom. Energ. Genf 1958, 68

POPA,
FIELDING,
KING,
WILSLOCKI:
Aus Handbuch d. spez. Path. u. Hist. V/III, 492 ff., 497 ff.. Verlag Julius Springer, Berlin

RASMUSSEN, T. B.:
Destruction of the hypophysis with radioactive yttrium pellets in metastatic cancer.
Proc. Intern. Conf. Genf. 1955, 208.

RÜHL, R.:
Morphologische Veränderungen der vorbestrahlten Mammacarcinome.
Lang. Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 279, 1954, 124-129.

SCHEER, K. E. u. KLAR, E.:
Die radiologische Hypophysenausschaltung durch Implantation von Au-198.
Sonderbd. Strahlentherapie, Radioakt. Isot. i. Kl. u. Forsch. Bd. III, 1958, 262.

SCHÜMMELFEDER, N.:
Der Verlauf der experimentellen Strahlenschädigung des Gehirngewebes.
Verhandlg. Dtsch. Gesell. Path. 42. Tagg. G. Fischer Verlag, 1959, 244.

SCHÜMMELFEDER, N., BÖRNER, P., WINKLER, C. u. MENTZEL, G.:
Morphologie und Funktion der Hypophyse nach der Implantation von Radiogold.
Virch. Arch. f. Path. u. Phys. 333, Heft 3, 1960, 219.

SCHMIDT, W.:
Dexamethason in der Behandlung incurabler maligner Tumoren.
Medizin. Mitteilg., Schering, 22, Heft 4, 1961, 147.

SELYE: Zit. aus: MØLLER, K. O., s. dort.

SMITH, M. C., DAANE, T. A., LI, C.H., SHIMKLIN, M. B., LYONS, W. R., SPARKS, L. L. a. FURNAS, D. W.: Further studies on the effects of pituitary growth hormone (STH) on C-3H-mice bearing a transplanted mammary adenocarcinoma. Cancer Res. 14, 1954, 386-390.

STRODE, J. E. a. BURGESS, C. M.: Bilateral adrenalectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. Surgery (St. Louis), 36, 1954, 871-883. ref. n. Ber. allg. u. spez. Path. 29, 1956, 100.

TÖNNIS, W.: Die Bedeutung der Hypophysectomie für die Krebsbehandlung. Therapiewoche 5, 1955, 306-308.

YOUNG, S.: Pituitary necrosis due to gold and yttrium. Lancet I, 1957, 548.

Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Ergebnisse 1952-1958. 1959, 734 ff., Verlag Georg Thieme, Stuttgart.

L e b e n s l a u f

Am 17. Februar 1937 wurde ich, Harald Stefan, als Sohn des Kaufmanns Josef Stefan und seiner Ehefrau Johanna geb. Liebsch in Rumburg/CSR geboren.

Von Ostern 1943 bis zum Frühjahr 1945 besuchte ich die Volksschule in Hainspach/CSR, nach der Umsiedlung die Volksschule in Schwerin/Mecklenburg bis 1951. Danach war ich Schüler des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges der Goethe-Oberschule in Schwerin. Im Jahre 1955 legte ich die Reifeprüfung ab. Vom Herbst 1955 bis zum August 1957 studierte ich an der Universität Rostock Medizin. Nach bestandener Physikumprüfung im Juli/August 1957 setzte ich mein Studium im November desselben Jahres an der Freien Universität Berlin fort und legte hier in der Zeit vom 17. März bis 2. Oktober 1961 die Staatsexamensprüfung ab.

Seit 1. November 1961 bin ich als Medizinalassistent an einer hiesigen gynäkologischen-geburtshilflichen Klinik tätig.

Photodruck der Photo Copie GmbH.